

# Analiza Kliniczna

## Tremfya<sup>®</sup> (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych,  
gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej  
terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 marca 2022 r.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	15
Streszczenie .....	20
ANALIZA KLINICZNA .....	36
1 Cel opracowania.....	37
2 Metodyka .....	37
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	37
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	38
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	38
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	39
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	43
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	44
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	44
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	44
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	45
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	45
2.5 Analiza statystyczna.....	45
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	47
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	69
5 Guselkumab vs placebo – badania RCT <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> .....	72
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	72
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	83
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	83
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	102
5.2.3 Zgodność populacji badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna .....	110
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	118
5.4 Skuteczność kliniczna.....	125
5.4.1 Wyniki w okresie do 24 tyg. ....	127
5.4.1.1 Ocena objawów łuszczykowego zapalenia stawów .....	127
5.4.1.1.1 Odpowiedź według kryteriów ACR ( <i>American College of Rheumatology</i> ) .....	127

5.4.1.1.1.1	ACR20 – analizy w podgrupach .....	145
5.4.1.1.1.2	Ocena składowych ACR20 .....	149
5.4.1.1.2	Zapalenie przyczepów ścięgniastych ( <i>enthesitis</i> ).....	154
5.4.1.1.2.1	Wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniastych LEI ( <i>Leeds Enthesitis Index</i> ) .....	158
5.4.1.1.2.2	Odsetek chorych z noworozpoznanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. ....	159
5.4.1.1.3	Zapalenie palców ( <i>dactylitis</i> ) .....	160
5.4.1.1.3.1	Wskaźnik zapalenia palców LDI ( <i>Leeds Dactylitis Index</i> ) .....	162
5.4.1.1.4	Minimalna aktywność choroby MDA ( <i>Minimal Disease Activity</i> ).....	163
5.4.1.1.5	Bardzo niska aktywności choroby VLDA ( <i>Very Low Disease Activity</i> ) .....	167
5.4.1.1.6	Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S) .....	169
5.4.1.1.7	Wskaźnik aktywności choroby DAS28-CRP ( <i>Disease Activity Index Score 28</i> ) .....	172
5.4.1.1.8	Odpowiedź według kryteriów mPsARC ( <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i> )....	175
5.4.1.1.9	Złożony wskaźnik aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie GRACE .....	177
5.4.1.1.10	Zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI ( <i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i> ).....	179
5.4.1.1.11	Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI ( <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ) .....	180
5.4.1.1.12	Wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa ASDAS ( <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> ) .....	189
5.4.1.1.13	Wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS ( <i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i> ) .....	192
5.4.1.1.14	Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów DAPSA ( <i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i> ).....	195
5.4.1.2	Ocena objawów łuszczycy.....	200
5.4.1.2.1	Odpowiedź łuszczycy na leczenie w ogólnej ocenie badacza (IGA, z ang. <i>Investigator Global Assessment</i> ).....	200
5.4.1.2.1.1	Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy w ogólnej ocenie badacza (IGA 0) .	205
5.4.1.2.2	Odpowiedź wg wskaźnika PASI ( <i>Psoriatic Area and Severity Index</i> ) .....	206
5.4.1.3	Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności .....	217
5.4.1.3.1	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 ( <i>36-Item Short-form Health Survey</i> ) – składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, <i>Physical Component Summary</i> ) .....	217

5.4.1.3.2	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 ( <i>36-Item Short-form Health Survey</i> ) – składowa dotycząca zdrowia psychicznego (MCS, <i>Mental Component Summary</i> ) .	220
5.4.1.3.3	Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L .....	223
5.4.1.3.4	Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ) .....	224
5.4.1.3.5	Dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )	227
5.4.1.3.6	Pomiar objawów przez pacjenta za pomocą instrumentu PROMIS-29 ( <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29</i> ) .....	230
5.4.1.3.7	Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI ( <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> ) .....	234
5.4.1.3.8	Kompleksowa ocena bólu .....	239
5.4.1.3.9	Ocena produktywności i codziennej aktywności ( <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> ) .....	244
5.4.1.4	Złożone punkty końcowe .....	247
5.4.1.4.1	Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI90/ACR20 .....	247
5.4.1.4.2	Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20 .....	247
5.4.1.4.3	Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC .....	249
5.4.2	Wyniki po 24 tyg. ....	251
5.5	Bezpieczeństwo .....	280
5.5.1	Wyniki w okresie do 24 tyg. ....	280
5.5.1.1	Poszczególne kategorie AEs .....	281
5.5.1.2	Poszczególne AEs .....	284
5.5.1.3	Nowotwory .....	294
5.5.1.4	Zakażenia .....	295
5.5.1.5	Wytworzenie przeciwciał przeciw GUS .....	297
5.5.1.6	Ocena parametrów laboratoryjnych .....	297
5.5.1.7	Zgony .....	298
5.5.2	Wyniki po 24 tyg. ....	299
6	Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa .....	316
6.1	Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz .....	316
6.1.1	Przegląd systematyczny badań klinicznych wykorzystanych w porównaniu pośrednim ..	316

6.1.2	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim .....	320
6.1.3	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego .....	325
6.1.4	Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim .....	326
6.1.5	Ocena heterogeniczności danych wykorzystanych w porównaniu pośrednim .....	329
6.1.6	Wybór modelu statystycznego .....	330
6.1.7	Ocena spójności sieci porównań pośrednich .....	331
6.2	Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego .....	333
6.2.1	Metodyka .....	333
6.2.2	Populacja .....	370
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	370
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	386
6.2.2.3	Wiarygodność zewnętrzna .....	414
6.2.3	Interwencje .....	423
6.3	Skuteczność kliniczna – analiza z korektą ACEEE ( <i>analysis correcting for early escape error</i> )	464
6.3.1	Odpowiedź według kryteriów ACR ( <i>American College of Rheumatology</i> ) .....	464
6.3.1.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	464
6.3.1.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	466
6.3.1.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	468
6.3.1.3.1	ACR20 .....	469
6.3.1.3.2	ACR50 .....	474
6.3.1.3.3	ACR70 .....	479
6.3.1.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	484
6.3.1.5	Wyniki porównania pośredniego .....	485
6.3.1.5.1	ACR20 – co najmniej 20% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .....	485
6.3.1.5.2	ACR50 – co najmniej 50% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .....	489
6.3.1.5.3	ACR70 – co najmniej 70% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .....	493
6.3.1.5.4	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR	497
6.3.1.5.5	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji .....	497
6.3.1.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	498
6.3.2	Odpowiedź według wskaźnika PASI ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) .....	502

6.3.2.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	502
6.3.2.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	504
6.3.2.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	506
6.3.2.3.1	PASI75.....	506
6.3.2.3.2	PASI90.....	511
6.3.2.3.3	PASI100.....	516
6.3.2.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	521
6.3.2.5	Wyniki porównania pośredniego .....	522
6.3.2.5.1	PASI75 – co najmniej 75% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna .....	522
6.3.2.5.2	PASI90 – co najmniej 90% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna .....	526
6.3.2.5.3	PASI100 – 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna	530
6.3.2.5.4	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI	533
6.3.2.5.5	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	534
6.3.2.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	535
6.3.3	Odpowiedź według kryteriów PsARC (Psoriatic Arthritis Responder Criteria).....	538
6.3.3.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	538
6.3.3.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	540
6.3.3.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	541
6.3.3.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	547
6.3.3.5	Wyniki porównania pośredniego .....	548
6.3.3.5.1	Odpowiedź wg kryteriów PsARC ( <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i> ) – korzyść względna	548
6.3.3.5.2	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi według PsARC.....	551
6.3.3.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	552
6.3.3.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	553
6.3.4	Jakość życia – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI .....	556

6.3.4.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	556
6.3.4.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	558
6.3.4.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	560
6.3.4.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	565
6.3.4.5	Wyniki porównania pośredniego .....	566
6.3.4.5.1	Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI – różnica zmian	566
6.3.4.5.2	Zmiana wyniku HAQ-DI dla poszczególnych interwencji.....	569
6.3.4.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	570
6.3.4.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	571
6.3.5	Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali <i>van der Heijde-Sharp</i> (vdH-S).....	574
6.3.5.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	574
6.3.5.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	576
6.3.5.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	577
6.3.5.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	580
6.3.5.5	Wyniki porównania pośredniego .....	580
6.3.5.5.1	Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali <i>van der Heijde-Sharp</i> (vdH-S) – różnica zmian.....	580
6.3.5.5.2	Zmiana wyniku skali vdH-S dla poszczególnych interwencji .....	583
6.3.5.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	583
6.3.5.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	584
6.4	Bezpieczeństwo .....	586
6.4.1	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) .....	586
6.4.1.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	586
6.4.1.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	588
6.4.1.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	590
6.4.1.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	595
6.4.1.5	Wyniki porównania pośredniego .....	596
6.4.1.5.1	Ryzyko wystąpienia AEs ogółem .....	596
6.4.1.5.2	Bezwzględne ryzyko wystąpienia AEs .....	600



6.4.1.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji .....	600
6.4.1.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	601
6.4.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) .....	605
6.4.2.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy .....	605
6.4.2.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	607
6.4.2.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	609
6.4.2.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	614
6.4.2.5	Wyniki porównania pośredniego .....	615
6.4.2.5.1	Ryzyko wystąpienia SAEs .....	615
6.4.2.5.2	Bezwzględne ryzyko wystąpienia SAEs .....	618
6.4.2.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji .....	619
6.4.2.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	620
6.5	Podsumowanie wyników NMA .....	624
7	Opis badania RCT II fazy (guselkumab vs placebo) <i>Deodhar 2018</i> .....	627
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	634
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	639
10	Badania w toku .....	644
11	Wyniki .....	647
12	Dyskusja .....	660
13	Ograniczenia .....	665
14	Wnioski końcowe .....	668
15	Załączniki .....	670
15.1	Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa – wyniki dodatkowe ...	670
15.1.1	Skuteczność kliniczna – analiza bez korekty ACEEE ( <i>analysis correcting for early escape error</i> )	670
15.1.1.1	Odpowiedź według kryteriów ACR ( <i>American College of Rheumatology</i> ) .....	670
15.1.1.1.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy ..	670
15.1.1.1.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	673
15.1.1.1.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	675
15.1.1.1.3.1	ACR20 .....	676

15.1.1.1.3.2	ACR50 .....	682
15.1.1.1.3.3	ACR70 .....	687
15.1.1.1.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	692
15.1.1.1.5	Wyniki porównania pośredniego .....	693
15.1.1.1.5.1	ACR20 – co najmniej 20% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .	693
15.1.1.1.5.2	ACR50 – co najmniej 50% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .	697
15.1.1.1.5.3	ACR70 – co najmniej 70% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna .	701
15.1.1.1.5.4	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR	705
15.1.1.1.5.5	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	705
15.1.1.1.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	706
15.1.1.2	Odpowiedź według wskaźnika PASI ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) .....	710
15.1.1.2.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy..	710
15.1.1.2.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	713
15.1.1.2.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	715
15.1.1.2.3.1	PASI75 .....	715
15.1.1.2.3.2	PASI90 .....	720
15.1.1.2.3.3	PASI100 .....	725
15.1.1.2.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	730
15.1.1.2.5	Wyniki porównania pośredniego .....	731
15.1.1.2.5.1	PASI75 – co najmniej 75% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna .....	731
15.1.1.2.5.2	PASI90 – co najmniej 90% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna .....	734
15.1.1.2.5.3	PASI100 – 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna	738
15.1.1.2.5.4	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI	741
15.1.1.2.5.5	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	742
15.1.1.2.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	743

15.1.1.3	Odpowiedź według kryteriów PsARC (Psoriatic Arthritis Responder Criteria) .....	746
15.1.1.3.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy..	746
15.1.1.3.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	749
15.1.1.3.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	750
15.1.1.3.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	756
15.1.1.3.5	Wyniki porównania pośredniego .....	757
15.1.1.3.5.1	Odpowiedź wg kryteriów PsARC ( <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i> ) – korzyść względna.....	757
15.1.1.3.5.2	Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi według PsARC	760
15.1.1.3.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	761
15.1.1.3.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	762
15.1.1.4	Jakość życia – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.....	765
15.1.1.4.1	Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy..	765
15.1.1.4.2	Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach .....	768
15.1.1.4.3	Ocena heterogeniczności danych wyjściowych .....	770
15.1.1.4.4	Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń .....	775
15.1.1.4.5	Wyniki porównania pośredniego .....	776
15.1.1.4.5.1	Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI – różnica zmian	776
15.1.1.4.5.2	Zmiana wyniku HAQ-DI dla poszczególnych interwencji .....	779
15.1.1.4.5.3	Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji.....	780
15.1.1.4.6	Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań .....	781
15.1.2	Podsumowanie wyników NMA .....	784
15.1.3	Wyniki dodatkowych modeli statystycznych rozpatrywanych w metaanalizie sieciowej	786
15.1.3.1	Wyniki dla wariantu ACEEE .....	787
15.1.3.1.1	ACR20 .....	787
15.1.3.1.2	ACR50 .....	788
15.1.3.1.3	ACR70 .....	791

15.1.3.1.4	PASI75.....	793
15.1.3.1.5	PASI90.....	795
15.1.3.1.6	PASI100.....	797
15.1.3.1.7	PsARC.....	799
15.1.3.1.8	HAQ-DI.....	802
15.1.3.2	Wyniki dla wariantu bez ACEEE.....	805
15.1.3.2.1	ACR20 .....	805
15.1.3.2.2	ACR50 .....	806
15.1.3.2.3	ACR70 .....	809
15.1.3.2.4	PASI75.....	811
15.1.3.2.5	PASI90.....	813
15.1.3.2.6	PASI100.....	815
15.1.3.2.7	PsARC.....	817
15.1.3.2.8	HAQ-DI.....	820
15.1.3.2.9	AEs.....	823
15.1.3.2.10	SAEs .....	826
15.2	Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka – guselkumab vs placebo – badania RCT	
	<i>DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS</i> .....	829
15.2.1	Odpowiedź według kryteriów ACR ( <i>American College of Rheumatology</i> ).....	829
15.2.2	Zapalenie przyczepów ścięgniastych ( <i>enthesitis</i> ) .....	838
15.2.3	Zapalenie palców ( <i>dactylitis</i> ).....	838
15.2.4	Minimalna aktywność choroby MDA ( <i>Minimal Disease Activity</i> ) .....	839
15.2.5	Bardzo niska aktywności choroby VLDA ( <i>Very Low Disease Activity</i> ) .....	840
15.2.6	Wskaźnik aktywności choroby DAS28-CRP ( <i>Disease Activity Index Score 28</i> ) .....	841
15.2.7	Odpowiedź według kryteriów mPsARC ( <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i> ).....	842
15.2.8	Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI ( <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ).....	843
15.2.9	Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczykowego zapalenia stawów DAPSA ( <i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i> ) .....	845
15.2.10	Odpowiedź łuszczyki na leczenie w ogólnej ocenie badacza (IGA, z ang. <i>Investigator Global Assessment</i> ) .....	847
15.2.11	Odpowiedź wg wskaźnika PASI ( <i>Psoriatic Area and Severity Index</i> ) .....	849

15.2.12	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 ( <i>36-Item Short-form Health Survey</i> ) – składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, <i>Physical Component Summary</i> ).....	853
15.2.13	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 ( <i>36-Item Short-form Health Survey</i> ) – składowa dotycząca zdrowia psychicznego (MCS, <i>Mental Component Summary</i> ) .....	854
15.2.14	Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ) .....	855
15.2.15	Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI ( <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> ) .....	856
15.2.16	Złożone punkty końcowe .....	857
15.2.17	Bezpieczeństwo .....	859
15.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	866
15.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	866
15.3.2	Ocena <i>risk of bias</i> wg NICE.....	871
15.3.3	Skala Jadad.....	871
15.3.4	Skala NICE .....	872
15.3.5	Skala NOS.....	872
15.3.6	Skala AMSTAR 2 .....	877
15.4	Opis narzędzi stosowanych do pomiaru punktów końcowych w badaniach nad leczeniem chorych z ŁZS.....	884
15.4.1	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI).....	884
15.4.2	<i>Investigator’s Global Assessment</i> (IGA).....	884
15.4.3	Kryteria odpowiedzi wg <i>American College of Rheumatology</i> (ACR20/50/70) .....	885
15.4.4	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> (PSARC) .....	885
15.4.5	Ocena radiologiczna metodą Sharpa w modyfikacji ven der Heijde (vdh-S).....	886
15.4.6	<i>28-joint Disease Activity Score</i> (DAS28).....	887
15.4.7	<i>Leeds Dactylitis Index</i> (LDI) .....	888
15.4.8	<i>Leeds Enthesitis Index</i> (LEI).....	888
15.4.9	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> (SPARCC) .....	888
15.4.10	<i>Minimal Disease Activity</i> (MDA) .....	889
15.4.11	<i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> (HAQ-DI) .....	889
15.4.12	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> (ASDAS).....	889
15.4.13	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i> (PASDAS) .....	890

15.4.14	<i>Arithmetic Mean of the Desirability Function (AMDF) i Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score (wskaźnik GRACE)</i> .....	891
15.4.15	<i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)</i> .....	891
15.4.16	<i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)</i> .....	892
15.4.17	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)</i> .....	892
15.4.18	<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> .....	893
15.4.19	<i>36-Item Short Form Health Survey (SF-36)</i> .....	893
15.4.20	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue (FACIT – Fatigue)</i> .....	894
15.4.21	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS-29)</i> .....	894
15.4.22	<i>Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i> .....	895
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	897
15.6	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>DISCOVER-1</i> .....	902
15.7	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>DISCOVER-2</i> .....	904
15.8	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>COSMOS</i> .....	906
15.9	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	908
15.10	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 916	
15.11	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	917
15.12	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	918
15.13	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie dla guselkumabu .....	920
15.14	Charakterystyka pierwotnych badań dla guselkumab włączonych do raportu .....	921
15.14.1	<i>DISCOVER-1</i> .....	921
15.14.2	<i>DISCOVER-2</i> .....	949
15.14.3	<i>COSMOS</i> .....	974
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	980
	Spis Tabel .....	981
	Spis Wykresów .....	993
	Piśmiennictwo .....	1016

## Wykaz skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
ABA	abatacept
ACEEE	wariant analizy, w którym wprowadzono korektę błędnego poddania części pacjentów z badania CO-SMOS procedurze „early escape” (z ang. <i>analysis correcting for early escape error</i> )
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AIAT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
AMDF	<i>Arithmetic Mean of the Desirability Function</i>
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APR	apremilast
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i> )
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BCG	Szczepionka przeciw gruźlicy, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
bd.	Brak danych
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	Obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i> )
CASPAR	<i>ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis</i>
CERT	Certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CLA	klazakizumab
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
CrI	Bayesowski przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i> )
CRP	Białko C-reaktywne
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse</i>
DAPSA	<i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i>

DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DIC	<i>The deviance information criterion</i>
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARDs	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
DNA	kwasek deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DSU	<i>Decision Support Unit</i>
EBM	Medycyna oparta o dowody naukowe (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )
eC-SSRS	<i>electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
EE	<i>Early escape</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
ESS	efektywny rozmiar próbki (z ang. <i>effective sample size</i> )
ETA	Etanercept
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. żywności i leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FIL	filgotynib
FSH	hormon folikulotropowy
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
GLOESS	<i>Global OMERACT-EULAR Synovitis Score</i>
GOL	Golimumab
GRACE	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
GUS	guselkumab
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCQ	hydroksychlorochina
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	Główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych



ICF	<i>Informed Consent Form</i>
IFX	infliksymab
IGA	Odpowiedź łuszczycy na leczenie w ogólnej ocenie badacza (z ang. <i>Investigator Global Assessment</i> )
IL	Interleukina
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i> )
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IV	Dożylnie (z ang. <i>Intravenously</i> , łac. <i>In Venam</i> )
IVRS	<i>Interactive Voice Response Systems</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
IXE	Iksekinumab
JAK	<i>Janus-activated kinases</i>
LDA	Niska aktywność choroby (z ang. <i>low disease activity</i> )
LDI	wskaźnik oceniającego stopień nasilenia zapalenie palców (z ang. <i>Leeds Dactylitis Index</i> )
LEF	leflunomid
LEI	wskaźnik stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Leeds (z ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i> )
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (z ang. <i>least-squares method</i> )
ŁZS	Łuszczykowe zapalenie stawów (PsA, z ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> )
MACEs	Główne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )
MAP	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MCMC	<i>Monte Carlo Markov Chain</i>
MCPDAI	<i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MCSE	standardowy błąd Monte Carlo (z ang. <i>monte carlo standard error</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MDA	minimalna aktywność choroby (MDA, z ang. <i>Minimal Disease Activity</i> )
MID	Minimalna znacząca różnica (z ang. <i>Minimal Important Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (także NSAID)
NMA	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>network meta-analysis</i> )
NNH	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uniknąć wystąpienia jednego więcej niekorzystnego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie korzystnego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NRI	<i>non-responder imputation</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
PASDAS	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PASS	Procedura oceny wyników badań porejestracyjnych (z ang. <i>Post-Authorisation Safety Studies</i> )
PBO	Placebo
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatora, punkty końcowe i rodzaju prób (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i> )
PL	Program lekowy
PP	<i>Per-protocol</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>
PROMIS-29	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29</i>
PS	Przegląd systematyczny
PSARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PSUSA	Ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>periodic safety update report [PSUR] single assessment procedures</i> )
PT	Czas protrombinowy
PUVA	Metoda fotochemioterapii ( <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> )

QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RIN	risankizumab
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	rentgen
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SC	Podskórnice (z ang. <i>Subcutaneous</i> , łac. <i>Subcutis</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SDC	najmniejsza wykrywalna różnica (z ang. <i>smallest detectable change</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SEC	Sekukinumab
SF-36	<i>36-Item Short-form Health Survey</i>
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
SSZ	sulfalazyna
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative RAnking curve</i>
TB	gruźlica
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
TOF	tofacytynib
TSD	<i>Technical Support Document</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
UV	Promieniowanie ultrafioletowe
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VLDA	bardzo niska aktywność choroby (VLDA, z ang. <i>Very Low Disease Activity</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tremfya® (guselkumab), ludzkiego przeciwciała monoklonalnego selektywnie blokującego interleukinę 23, w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), w ramach programu lekowego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration:

*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny guselkumabu w populacji chorych z ŁZS.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii produktem Tremfya® (guselkumab) włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - wiek  $\geq 18$  lat;
  - rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) postawione na podstawie kryteriów CASPAR;
  - aktywna i ciężka postać choroby;
  - niezadowolającą odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnice (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W).
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - leki anty-TNF:
    - adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnice (s.c.) co 2 tygodnie (ADA 40),
    - etanercept w dawce 25 mg podawany podskórnice (s.c.) 2 razy w tygodniu (ETA 25), lub w dawce 50 mg podawany podskórnice (s.c.) raz w tygodniu (ETA 50),
    - infliksymab w dawce 5 mg/kg m. c. podawany dożylnie (i.v.) w tygodniach 0., 2., i 6., a następnie co 8 tygodni (IFX 5),
    - certolizumab pegol podawany podskórnice (s.c.) w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (CERT 200) lub 400 mg co 4 tygodnie (CERT 400),
    - golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnice (s.c.) raz w miesiącu (GOL

- 50), lub, w przypadku pacjentów o masie ciała > 100 kg, w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu, a następnie w dawce 100 mg raz w miesiącu w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach (GOL 100),
- leki anty-IL-17:
    - iksekizumab podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (IXE 80 Q4W), lub, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą, podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., potem w dawce 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie w dawce podtrzymującej 80 mg co 4 tygodnie (IXE 80 Q2W),
    - sekukinumab, u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , w dawce 300 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 300 mg raz w miesiącu (SEC 300), lub, u pozostałych pacjentów, w dawce 150 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 150 mg raz w miesiącu, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej (SEC 150)
  - JAKi:
    - tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie (p.o.) 2 razy dziennie (TOF 5)
  - placebo (PBO) – komparator dodatkowy.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
    - ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów:
      - odpowiedź wg kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*) - co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70);
      - zapalenie palców (*dactylitis*) oraz ustąpienie zapalenia palców;
      - zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) – wskaźnik LEI (z ang. *Leeds Enthesitis Index*) lub SPARCC (z ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index*) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
      - odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA);
      - wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*) oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją
      - wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. *Disease Activity Index Score 28*) oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28;
      - zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. *Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index*);
      - odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. *Psoriatic Arthritis Responder Criteria*);
      - odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (z ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową;
      - odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S);
    - Ocena objawów łuszczycy:
      - odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA (z ang. *Investigator’s Global Assessment*) - całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy;
      - odpowiedź wg kryteriów PASI (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) - co najmniej 75%, 90% i 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie;
    - Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:

- ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (z ang. Health Assessment Questionnaire - Disability Index) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
- ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
- ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (*36-Item Short-form Health Survey*), w tym składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) i zdrowia psychicznego (MCS, z ang. *Mental Component Summary*) oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach;
- dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;
- ocena produktywności i codziennej aktywności - *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*;
- ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.
- **Ocena bezpieczeństwa:** częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), częstość występowania jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), AEs prowadzących do zgonu, AEs o znaczeniu klinicznym (zakażeń, reakcji w miejscu podania, nowotworów, poważnych zdarzeń kardiologicznych, myśli lub zachowań samobójczych) immunogenności oraz zmian parametrów laboratoryjnych.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania

przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

## Wyniki

Do raportu włączono 8 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy bez metaanalizy (*Boehncke 2021, Kerschbaumer 2020, Sawant 2021, Yang 2021*), 3 z metaanalizą sieciową (*Lu 2019, Mease 2021c, Song 2021*) oraz jeden przegląd systematyczny analizujący przeglądy systematyczne oceniające leki biologiczne (w tym guselkumab) stosowane w ŁZS (*Migliore 2021*). Włączone przeglądy potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania (nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone).

### Guselkumab vs placebo – badania RCT DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawione zostały informacje na temat stosowania guselkumabu (w dawce Q4W i/lub Q8W) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy: nie otrzymywali wcześniej biologicznego leczenia z wyłączeniem terapii maksymalnie dwoma

inhibitorami TNF $\alpha$  (*DISCOVER-1*) lub którzy nie mogli wcześniej otrzymywać wcale takiej terapii (*DISCOVER-2*) bądź, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (*COSMOS*). ŁZS musiało być aktywne mimo wcześniejszego leczenia niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (wszystkie próby) i/lub apremilastem (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) bądź inhibitorami TNF $\alpha$  (próba *COSMOS*). Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 373 chorych w grupie GUS 100 Q4W, 564 pacjentów w grupie GUS 100 Q8W i 468 chorych w grupie PBO.

Pierwsze analizowane badanie zostało opisane w oparciu o publikacje *Deodhar 2020* i *Ritchlin 2021*, drugie na podstawie publikacji *Mease 2020*, *McInnes 2021* i *McInnes 2021a*, a dane dla obu tych prób odnaleziono w publikacjach *Mease 2021*, *McGonagle 2021*, *Rahman 2021* i *Rahman 2021c*. Wyniki badania *COSMOS* przedstawiono w publikacji *Coates 2021c*. Uwzględniono także 27 doniesień konferencyjnych. Ponadto w celu odnalezienia nowych danych, nieprzedstawionych w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych, przeszukano dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA.

W ramach opisów skuteczności i bezpieczeństwa badań prezentowano tylko informacje na temat dawki GUS 100 Q8W, która jest uwzględniona w programie lekowym. Z uwagi na błędne przeprowadzenie procedury „*early escape*” w badaniu *COSMOS* (część pacjentów została skierowana na ścieżkę „*early escape*” pomimo niespełnienia przyjętych kryteriów zastosowania tej procedury), analizy dla części punktów

końcowych wykonano z korektą tego błędu – EE (*early escape*).

### Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* można stwierdzić, że:

- GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo (w 24 tyg., chyba, że zaznaczono inaczej):
  - w obrębie oceny łuszczykowego zapalenia stawów charakteryzuje się:
    - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **ACR20** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 2,12 (95% CI: 1,80; 2,50),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI (*non-responder imputation*) w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS* i 2,08 (95% CI: 1,77; 2,46),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI we wszystkich próbach, dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 1,97 (95% CI: 1,64; 2,37),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 2,44 (95% CI: 1,68; 3,54),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6) dla analizy NRI i 2,59 (95% CI: 1,79; 3,74),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy uwzględniającej korektę EE w

- badaniu *COSMOS* – metaanalizy danych z włączonych badań;
- znamienne większą częstością uzyskiwania **ACR50** – dla populacji ogólnych badań RB 2,66 (95% CI: 1,98; 3,57),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8), 2,70 (95% CI: 2,01; 3,62),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) dla analizy metodą NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS*, dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 2,38 (95% CI: 1,73; 3,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 9), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 4,11 (95% CI: 1,92; 8,80),  $p = 0,0003$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 11) dla analizy NRI i 4,34 (95% CI: 2,03; 9,29),  $p = 0,0002$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 10) dla analizy uwzględniającej korektę EE w badaniu *COSMOS* – metaanalizy danych z włączonych badań;
  - istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **ACR70** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 3,85 (95% CI: 2,32; 6,39),  $p < 0,0001$ , NNT = 10 (95% CI: 8; 15) (metoda NRI), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 3,74 (95% CI: 2,20; 6,36),  $p < 0,0001$ , NNT = 8 (95% CI: 6; 12), a dla danych uwzględniających chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB = 4,71 (95% CI: 1,01; 21,93),  $p = 0,0482$ , NNT = 20 (95% CI: 12; 66) – metaanalizy danych z włączonych badań;
  - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **ACR20** i **ACR50 w 16 tyg.**, odpowiednio RB = 1,75 (95% CI: 1,47; 2,09),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) i RB = 2,54 (95% CI: 1,81; 3,58),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 10) – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - znamienne większą redukcją procentową punktacji wszystkich **składowych ACR20** na podstawie metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz istotnie większą redukcją punktową wszystkich **składowych ACR20** ( $p \leq 0,01$ ) na podstawie badania *COSMOS*;
  - istotnie większym prawdopodobieństwem **ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniowych**, RB = 1,77 (95% CI: 1,43; 2,19),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 8) – metaanaliza danych z włączonych badań;
  - znamienne większą redukcją **wskaźnika stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Ledes (LEI)** – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,50 (95% CI: -0,77; -0,23),  $p = 0,0003$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*); zmiany te były istotne w podgrupach pacjentów z wyjściowym łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgniowych, jak i ciężkim, odpowiednio



- MD = -0,40 (95% CI: -0,75; -0,05), p = 0,0268 i MD = -0,70 (95% CI: -1,23; -0,17), p = 0,0098;
- istotnie mniejszym odsetkiem chorych z **nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych**, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,86), p = 0,0204, NNT = 12 (95% CI: 7; 66) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - istotnie większym prawdopodobieństwem **ustąpienia zapalenia palców**, RB = 1,48 (95% CI: 1,19; 1,83), p = 0,0004, NNT = 6 (4; 12) – metaanaliza danych z włączonych badań;
  - znamienne większą redukcją **wskaźnika oceniający stopień zapalenia palców (LDI)** – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -1,89 (95% CI: -2,99; -0,79), p = 0,0020 (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **minimalnej aktywności choroby (MDA)** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 3,31 (95% CI: 2,27; 4,81), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 6; 9), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych nie stosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 2,69 (95% CI: 1,13; 6,37), p = 0,0250, NNT = 7 (95% CI: 5; 12), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 5,13 (95% CI: 1,87; 14,10), p = 0,0015, NNT = 9 (95% CI: 6; 15) – metaanaliza danych z włączonych badań;
  - znamienne większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **bardzo niskiej aktywności choroby (VLDA)**, RB = 3,70 (95% CI: 1,44; 9,50), p = 0,0066, NNT = 33 (20; 84) – metaanaliza danych z włączonych badań;
  - brakiem różnic w zmianie punktacji **vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS** – tak ogółem, jak i w ocenie erozji stawu i zwężenia szpary stawowej, a także w odsetku chorych osiągających **brak radiograficznej progresji** ogółem, jak i dotyczącej erozji stawu czy zwężenia szpary stawowej lub, u których stwierdzono deformacje o obrazie „zastruganego ołówka” (*pencil in cup*) lub uogólnioną osteolizą (*gross osteolysis*);
  - istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia **odpowiedzi i remisji DAS28-CRP** (metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio RB = 1,49 (95% CI: 1,32; 1,67), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i RB = 2,67 (95% CI: 1,33; 5,37), p = 0,0059, NNT = 7 (95% CI: 5; 12), jak i **niskiej aktywności choroby (LDA) wg DAS28-CRP** (dane z próby *DISCOVER-1*), RB = 2,48 (95% CI: 1,62; 3,81), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7);
  - znamienne większą redukcją wyniku **DAS28-CRP**, MD = -0,65 (95% CI: -0,81; -0,49), p < 0,0001 (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - istotnie większym odsetkiem pacjentów z **odpowiedzą mPsARC w 16 i 24 tyg.**, odpowiednio RB = 1,57 (95% CI: 1,37; 1,81), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i RB = 1,64 (95% CI:

- 1,42; 1,89),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 6) – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- znamienne większą redukcją **wskaźnika GRACE**, WMD = -1,44 (95% CI: -1,66; -1,21),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - istotnie większą redukcją punktacji w **skali mCPDAI**, MD = -1,64 (95% CI: -2,01; -1,27),  $p < 0,0001$  (dane z badania *DISCOVER-2*);
  - znamienne większą redukcją ogólnej punktacji, jak i punktacji poszczególnych podskali **skali BASDAI** tak osobno w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, jak i dla danych spulowanych z tych prób (dla wyniku ogólnego MD = 1,40 [95% CI: -2,07; -0,73],  $p < 0,0001$ );
  - istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania **BASDAI50**, **BASDAI20** i **BASDAI70**, odpowiednio RB = 2,10 (95% CI: 1,33; 3,33),  $p = 0,0016$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 12), RB = 1,61 (95% CI: 1,21; 2,15),  $p = 0,0010$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 10) i RB = 2,62 (95% CI: 1,29; 5,33),  $p = 0,0076$ , NNT = 8 (95% CI: 5; 25) oraz brakiem różnic w ocenie **BASDAI90** – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - znamienne większym odsetkiem chorych uzyskujących **≥ 2-punktową poprawę w skali BASDAI**, RB = 1,95 (95% CI: 1,37; 2,77),  $p = 0,0002$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 8) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - istotnie większą redukcją nasilenia choroby ocenianego w **skali mBASDAI**, MD = -1,30 (95% CI: -2,01; -0,59),  $p = 0,0003$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - znamienne większą redukcją wyniku **skali ASDAS**, MD = -0,70 (95% CI: -1,02; -0,38),  $p < 0,0001$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **klinicznie istotnej poprawy ASDAS** (RB = 1,81 [95% CI: 1,27; 2,57],  $p = 0,0010$ , NNT = 5 [95% CI: 3; 11]), **dużej poprawy ASDAS** (RB = 2,83 [95% CI: 1,46; 5,47],  $p = 0,0020$ , NNT = 6 [95% CI: 4; 16]), **nieaktywnej choroby wg ASDAS** (RB = 6,48 [95% CI: 1,94; 21,72],  $p = 0,0024$ , NNT = 8 [95% CI: 5; 18]), a także **niskiej aktywności choroby wg ASDAS** (RB = 2,46 [95% CI: 1,51; 3,99],  $p = 0,0003$ , NNT = 5 [95% CI: 3; 9]) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - znamienne większym odsetkiem chorych z **PASDAS LDA** i **PASDAS LDA lub VLDA**, odpowiednio RB = 3,40 (95% CI: 2,37; 4,87),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) i RB = 2,76 (95% CI: 1,58; 4,83),  $p = 0,0004$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11) (dane z badania *DISCOVER-1*);
  - istotnie większą redukcją punktacji **PASDAS**, WMD = -1,10 (95% CI: -1,31; -0,89),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;

- znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania **remisji DAPSA** (metaanaliza włączonych badań) i **remisji klinicznej DAPSA** (dane spulowane z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio  $RB = 3,52$  (95% CI: 1,79; 6,94),  $p = 0,0003$ ,  $NNT = 19$  (95% CI: 13; 36) i  $RB = 3,37$  (95% CI: 1,69; 6,73),  $p = 0,0006$ ,  $NNT = 16$  (95% CI: 11; 33) oraz **DAPSA LDA** (metaanaliza włączonych badań) i **LDA klinicznej DAPSA** (metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio  $RB = 2,12$  (95% CI: 1,68; 2,68),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 5; 8) i  $RB = 2,12$  (95% CI: 1,64; 2,73),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 8);
- istotnie większą redukcją punktacji **wskaźnika DAPSA**,  $WMD = -9,01$  (95% CI: -10,93; -7,08),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z włączonych badań;
- w ramach oceny objawów łuszczycy charakteryzuje się:
  - istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskiwania **odpowiedzi wg IGA**, biorąc zarówno pod uwagę populację ogólną z obu badań, jak i populację ogólną z badania *DISCOVER-2* i odpowiadającą jej podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, ale też zestawienie danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, odpowiednio  $RB = 3,88$  (95% CI: 2,98; 5,06),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 3),  $RB = 3,58$  (95% CI: 2,72; 4,73),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 3) i  $RB = 5,37$  (95% CI: 2,60; 11,10),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 3; 4) – metaanaliza danych z włączonych prób;
  - znamienne większym odsetkiem chorych z **IGA 0**,  $RB = 6,03$  (95% CI: 3,88; 9,38),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 3; 4) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania **PASI75**, **PASI 90** i **PASI100** – dla populacji ogólnych odpowiednio  $RB = 4,15$  (95% CI: 3,24; 5,30),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 3),  $RB = 6,20$  (95% CI: 4,38; 8,79),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 3) i  $RB = 8,23$  (95% CI: 3,17; 21,33),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 4$  (95% CI: 3; 7) (8,43 [95% CI: 3,25; 21,85],  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 4$  [95% CI: 3; 6] w przypadku analizy z korektą EE w próbie *COSMOS*), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*  $RB = 6,15$  (95% CI: 4,20; 9,02),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 3) dla PASI90 i  $RB = 7,70$  (95% CI: 1,58; 37,66),  $p = 0,0117$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 6) dla PASI100, a dla danych uwzględniających chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*  $RB$  dla PASI90 wyniosło 6,40 (95% CI: 2,88; 14,21),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4), a dla PASI100 7,88 (95% CI: 2,24; 27,68),  $p = 0,0013$ ,  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 7) i 8,55 (95% CI: 2,44; 30,01),  $p = 0,0008$ ,  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 6) w przypadku analizy z korektą

- EE w badaniu *COSMOS* – metaanaliza danych z włączonych prób;
- znamienne większą redukcją punktacji **wskaźnika PASI**, WMD = -7,55 (95% CI: -8,56; -6,53),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - w obrębie oceny jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:
    - znamienne większą poprawą **punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36**, WMD = 3,99 (95% CI: 3,17; 4,81),  $p < 0,0001$  oraz WMD = 4,12 (95% CI: 3,29; 4,94),  $p < 0,0001$  w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS* i istotnie większym prawdopodobieństwem **≥ 5-punktową poprawą tej składowej**, RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4, 6) (metaanaliza danych z włączonych prób);
    - istotnie większą poprawą **punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36**, MD = 1,63 (95% CI: 0,64; 2,62),  $p = 0,0013$  i znamienne większym prawdopodobieństwem **≥ 5-punktową poprawą tej składowej**, RB = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68),  $p = 0,0009$ , NNT = 11 (95% CI: 7, 24) (metaanaliza danych z włączonych prób);
    - istotnie większą poprawą punktacji **skali EQ-5D-5L (EQ-VAS)**, jak i **wskaźnika EQ-5D**, odpowiednio MD = 11,58 (95% CI: 8,06; 15,10),  $p < 0,0001$  i MD = 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08),  $p < 0,0001$  (dane z badania *DISCOVER-2*);
    - istotnie większą poprawą punktacji **skali FACIT-F**, średnia ważona różnica zmian (LSM) wynosiła 3,91 (95% CI: 2,98; 5,15),  $p < 0,0001$  (metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), jak i znamienne większym odsetkiem chorych, u których odnotowano **istotną klinicznie poprawą w tej skali**, RB = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,71),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 9) – metaanaliza danych z włączonych prób;
    - istotnie większą redukcją punktacji ogólnej **kwestionariusza DLQI** (MD = -6,82 [95% CI: -7,85; -5,79],  $p < 0,0001$ ), jak i jego poszczególnych podskali (dane z badania *DISCOVER-2*);
    - znamienne większym odsetkiem chorych z **całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą**, jak i **brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia**, odpowiednio RB = 3,17 (95% CI: 2,21; 4,55),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i RB = 5,40 (95% CI: 3,52; 8,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3), a także z **≥ 5-punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI**, RB = 2,21 (95% CI: 1,76; 2,76),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) (dane z próby *DISCOVER-2*);
    - znamienne większą poprawą wszystkich analizowanych domen **kwestionariusza PROMIS-29**, jak i istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskiwania **istotnej klinicznie poprawy w tych domenach** (dane z badania *DISCOVER-1*);
    - istotnie większą poprawą stopnia niepełnosprawności w ramach oceny **kwestionariuszem HAQ-DI**, WMD = -0,22 (95% CI: -0,28; -0,16),  $p < 0,0001$  oraz WMD = -0,23 (95%

- CI: -0,29; -0,17),  $p < 0,0001$  w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS* (metaanalizy danych z włączonych badań) oraz znamienne większym odsetkiem pacjentów z **klucznie istotną poprawą w ramach tego kwestionariusza**, zarówno w ramach metaanaliz populacji ogólnych prób (RB = 1,75 [95% CI: 1,46; 2,09],  $p < 0,0001$ , NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), jak i populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* (1,62 [95% CI: 1,33; 1,98],  $p < 0,0001$ , NNT = 6 [95% CI: 4; 9]), a także zestawienia danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* (RB = 2,16 [95% CI: 1,45; 3,22],  $p = 0,0002$ , NNT = 5 [95% CI: 4; 9]);
- istotnie większą redukcją punktacji we **wszystkich narzędziach do oceny bólu** (metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - znamienne większą redukcją **prezenteizmu, ogólnego pogorszenia produktywności**, jak i **dziennej aktywności**, przy braku różnic w ocenie **absenteizmu** (dane z badania *DISCOVER-2*);
- o w ramach oceny złożonych punktów końcowych:
- istotnie większym odsetkiem chorych z **PASI90/ACR20** w podgrupie pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, RB = 4,58 (95% CI: 1,40; 15,00),  $p = 0,0120$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 14), przy braku różnic wśród chorych, którzy wcześniej takie leczenie stosowali;
  - znamienne większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **PASI75/ACR20** (analiza z imputacją danych), 5,22 (95% CI: 3,56; 7,65),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **PASI75/odpowiedź mPsARC**, RB = 4,98 (95% CI: 3,55; 6,99),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*.
- w ramach długookresowej oceny skuteczności we wszystkich analizowanych punktach końcowych (tak dychotomicznych, jak i ciągłych) w 48 tyg. w próbie *COSMOS* i w 52 tyg. zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz w 100 tyg. w badaniu *DISCOVER-2* odnotowane w 24 tyg. odsetki chorych z poszczególnymi punktami końcowymi, jak i poprawy ich punktacji wśród pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W utrzymały się na podobnym poziomie lub zwiększyły (w przypadku oceny odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszyły). Z kolei u pacjentów, którzy w 24 tyg. przeszli na leczenie GUS 100 Q4W z PBO s 52 tyg. i 100 tyg. stwierdzono wzrost odsetka chorych z poszczególnymi punktami końcowymi (spadek w przypadku oceny pojawienia się nowozdiagnozowanego zapalenia przyczepów ścięgniastych), jak i zwiększenie poprawy ich punktacji.

## Bezpieczeństwo

Na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* można stwierdzić, że:

- GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo (w 24 tyg., chyba, że zaznaczono inaczej) charakteryzuje się:
  - brakiem istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (metaanalizy włączonych prób);
    - brakiem znamienych różnic w częstości występowania większości poszczególnych ocenianych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, której ryzyko wystąpienia było znamienne częstsze podczas terapii GUS 100 Q8W, RR = 2.54 (95% CI: 1,19; 5,41), p = 0,0160, NNH = 27 (95% CI: 16; 121) (metaanalizy włączonych prób) i łuszczycy, której ryzyko pojawienia okazało się istotnie mniejsze podczas takiego leczenia, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,0163, NNT = 34 (95% CI: 21; 92) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
    - brakiem istotnych różnic w częstości pojawienia się nowotworów, zakażeń i ciężkich zakażeń między grupą GUS 100 Q8W i placebo, tak w poszczególnych próbach, jak i w oparciu o metaanalizę włączonych prób;
    - ponadto w badaniach *DISCOVER-2* i *COSMOS* nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w próbie *DISCOVER-1* wystąpił on jedynie w grupie placebo – doprowadziła do niego

niewydolność serca 166 dni po pierwszej dawce PBO (chory nie otrzymał GUS).

w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa profil bezpieczeństwa GUS był we wszystkich badaniach podobny do tego z 24-tygodniowego okresu obserwacji.

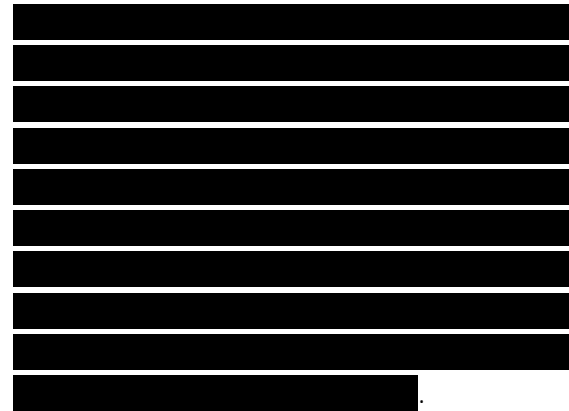
## Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa

Metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) została wykonana przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy i dostarczona w formie gotowych wyników, dopasowanych do warunków wniosku refundacyjnego w polskich warunkach. Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej zostały opublikowane pełnotekstowo – *Mease 2021c*. W ramach prowadzonej analizy sieciowej autorzy wyróżnili łącznie 7 punktów końcowych, na podstawie których starano się ocenić wzajemną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W prezentowanej metaanalizie sieciowej, dostosowanej do polskich warunków, uwzględniono ostatecznie 22 badania RCT, oceniających łącznie 16 terapii w ramach następujących porównań:

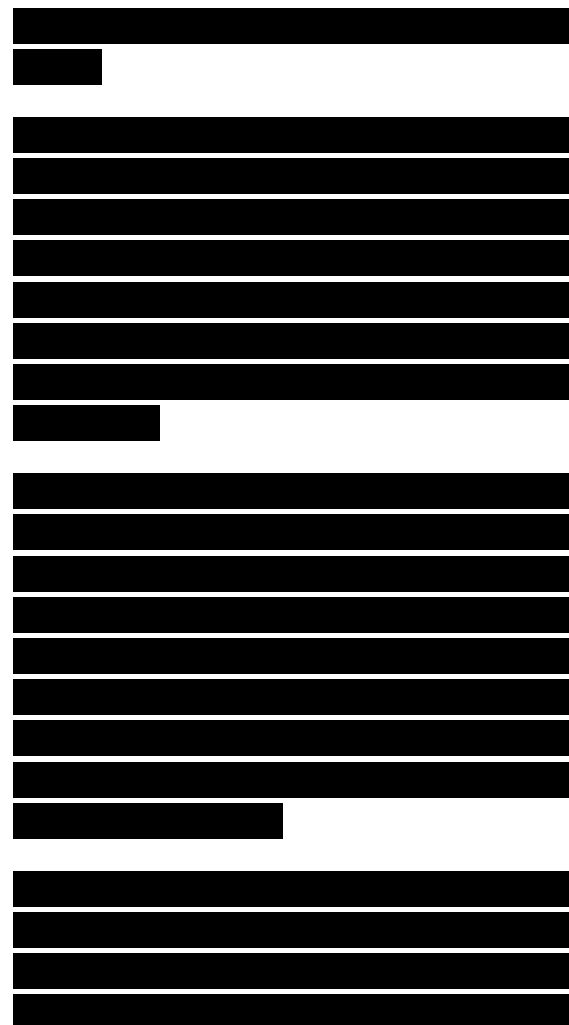
- GUS 100 Q8W vs PBO: badania *DISCOVER-1* (publikacja *Deodhar 2020*), *DISCOVER-2* (publikacja *Mease 2020*) i *COSMOS* (publikacja *Coates 2021c*);
- ADA vs PBO: badania *ADEPT* (publikacje *Mease 2005*, *Mease 2009*, *Gladman 2007*, *Mease 2013*, *Landewe 2019*), *SELECT-PsA 1* (publikacja *McInnes 2021*) i *Genovese 2007*;
- SEC 300 vs ADA: badanie *EXCEED* (publikacje *McInnes 2020*, *Gottlieb 2021a*);

- SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: badania *FUTURE 2* (publikacje *McInnes 2015, Coates 2018, Kavanaugh 2016, McInnes 2017, McInnes 2018, Coates 2018a, Coates 2020a*), *FUTURE 3* (publikacja *Nash 2018*), *FUTURE 4* (publikacja *Kivitz 2019*), *FUTURE 5* (publikacje *Mease 2018, van der Heijde 2020, Mease 2021d*) i *MAXIMISE* (publikacja *Baraliakos 2021*);
- SEC 150/300 vs PBO: badanie *ULTIMATE* (publikacja *D'Agostino 2021*);
- GOL 50 vs PBO: badanie *GO-REVEAL* (publikacje *Kavanaugh 2009, Kavanaugh 2013, Kavanaugh 2016a, Kavanaugh 2012, Leu 2019*);
- IFX 5 vs PBO: badanie *IMPACT-2* (publikacje *Antoni 2005, Kavanaugh 2006, Kavanaugh 2007, van der Heijde 2007*);
- ETA 25 vs PBO: badanie *Mease 2004* (publikacje *Mease 2004, Mease 2010*);
- TOF 5 vs PBO: badania *OPAL-BEYOND* (publikacje *Gladman 2017, Helliwell 2018, Strand 2019, Merola 2020*) i *OPAL-BROADEN* (publikacje *Mease 2017, Helliwell 2018, Strand 2019*);
- CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: badanie *RAPID-PsA* (publikacje *Mease 2014, Gladman 2014, Mease 2015, van der Heijde 2018, van der Heijde 2014, Walsh 2018*);
- IXE 80 Q2W/Q4W vs ADA 40: badanie *SPIRIT-H2H* (publikacje *Mease 2020b, Smolen 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO: badanie *SPIRIT-P1* (publikacje *Mease 2017, Coates 2017, Gottlieb 2018, van der Heijde 2018a, Tillett 2019, Tillett 2020, Chandran 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO: badanie *SPIRIT-P2* (publikacje *Nash 2017,*

*Tillett 2019, Kavanaugh 2019, Nash 2018a, Orbai 2021a*).



#### Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

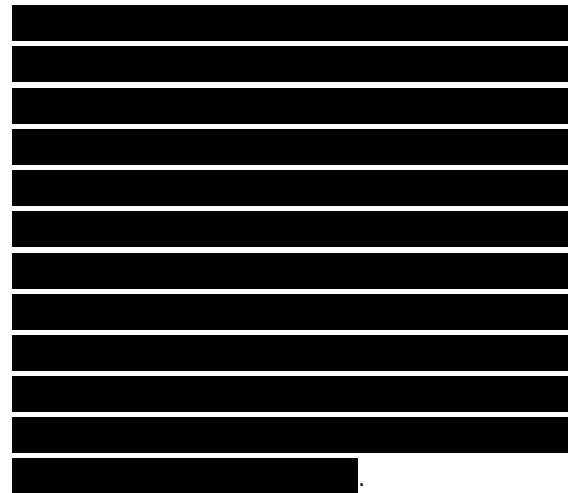


## Wnioski

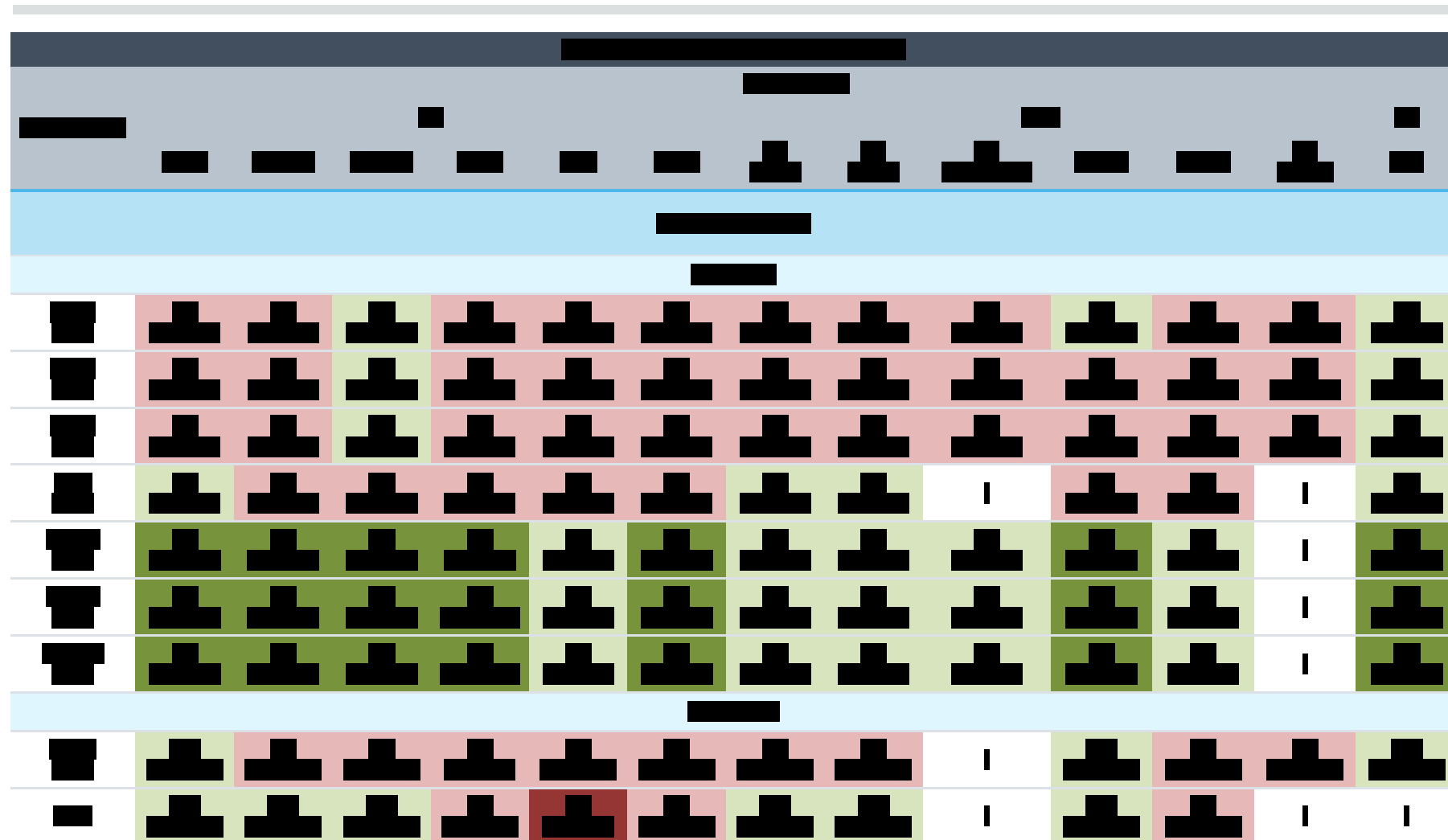
Łuszczycowe zapalenie stawów może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyńówki oka, aorty i wady zastawkowe. Pomimo dostępności licznych leków w obecnym programie lekowym obejmujących leki anty-TNF, anty-IL-17 oraz JAKi znaczna część chorych nie doświadcza trwałej remisji i ŁZS ma charakter postępujący, ze stopniową erozją i deformacją stawów. Ponadto nie wszystkie elementy tej wieloaspektowej choroby reagują tak samo dobrze na obecnie dostępne leczenie. Istnieje potrzeba wprowadzenia kolejnych terapii o odmiennym mechanizmie działania i potencjalnie korzystniejszym wpływie na różnorodne objawy łuszczycowego zapalenia stawów. Odpowiedzią na te niezaspokojone potrzeby pacjentów może być pierwsze zarejestrowane w leczeniu ŁZS przeciwciało celowane na interleukinę 23 – guselkumab.

Wiarygodne badania RCT z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo wykazały, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym ŁZS. Dodatkowo odmienny mechanizm działania pozwala ograniczyć częstość zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla najczęściej obecnie stosowanych grup leków. Poza korzyściami związanymi z poprawą w zakresie głównych klinicznych celów leczenia,

należy zwrócić uwagę na szczególnie korzystny schemat dawkowania guselkumabu. Ze względu na długo trwające efekty blokady IL-23, produkt leczniczy Tremfya może być podawany co 8 tygodni drogą podskórną, przy czym większość refundowanych w Polsce leków podaje się z większą częstotliwością.



W świetle dostępnych dowodów, refundacja guselkumabu wydaje się być zasadna biorąc pod uwagę odmienny mechanizm działania, wieloaspektowe korzyści obejmujące nie tylko zmiany stawowe, ale również objawy skórne, korzystny profil bezpieczeństwa oraz możliwość poszerzenia portfolio terapeutycznego obecnego programu lekowego.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tremfya® (guselkumab), ludzkiego przeciwciała monoklonalnego selektywnie blokującego interleukinę 23, w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), w ramach programu lekowego.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 grudnia 2021 r.):

- *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2021 Virtual Congress;*
- *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2020 E-Congress;*
- *American College of Rheumatology (ACR) Convergence – 2020, 2021;*
- *American Academy Of Dermatology (AAD) Virtual Meeting Experience (VMX) – 2020, 2021.*

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. Przedstawiona strategia wyszukiwania umożliwia odnalezienie badań dotyczących guselkumabu, w tym prezentujących wyniki badań *head-to-head* w odniesieniu do placebo lub zdefiniowanych, aktywnych komparatorów. Strategię wykorzystaną w porównaniu pośrednim przedstawiono w odpowiednim rozdziale.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	guselkumab[nm] OR guselkumab[all]
2	"arthritis, psoriatic"[mh] OR psoriatic arthritis[all]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('guselkumab'/exp OR guselkumab) AND [embase]/lim
2	'psoriatic arthritis'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	guselkumab
2	[mh "Psoriatic, arthritis"] OR "psoriatic arthritis"
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 13 grudnia 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tremfya 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>• rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów postawione na podstawie kryteriów CASPAR</li> <li>• aktywna i ciężka postać choroby</li> <li>• niezadowalającą odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>&lt;</math> 18 lat</li> <li>• Brak rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów jako podstawowej jednostki chorobowej stanowiącej kryterium włączenia do badania klinicznego</li> <li>• Obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inna niż zdefiniowana</li> <li>• guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q4W) – częstsze dawkowanie nie jest dopuszczone w proponowanym programie lekowym, wyniki dla tego dawkowania umieszczone w raporcie ze względu na ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim wykonanym przez Podmiot Odpowiedzialny</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki anty-TNF: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnie (s.c.) co 2 tygodnie (ADA 40),</li> <li>○ etanercept w dawce 25 mg podawany podskórnie (s.c.) 2 razy w tygodniu (ETA 25), lub w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w tygodniu (ETA 50),</li> <li>○ infliksymab w dawce 5 mg/kg m. c. podawany dożylnie (i.v.) w tygodniach 0., 2., i 6., a następnie co 8 tygodni (IFX 5),</li> <li>○ certolizumab pegol podawany podskórnie (s.c.) w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (CERT 200) lub 400 mg co 4 tygodnie (CERT 400),</li> <li>○ golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu (GOL 50), lub, w przypadku pacjentów o masie ciała <math>&gt;</math> 100 kg, w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu, a następnie w dawce 100 mg raz w miesiącu w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach (GOL 100),</li> </ul> </li> <li>• leki anty-IL-17:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż wymienione biologiczne lub syntetyczne DMARDs stosowane w leczeniu ŁZS lub stosowane w innym niż wskazane dawkowaniu lub drodze podania</li> <li>• csDMARDs</li> <li>• interwencje niefarmakologiczne</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> <b>(O. z ang. Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ iksekizumab podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (IXE 80 Q4W), lub, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą, podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., potem w dawce 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie w dawce podtrzymującej 80 mg co 4 tygodnie (IXE 80 Q2W),</li> <li>○ sekukinumab, u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF<math>\alpha</math>, w dawce 300 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 300 mg raz w miesiącu (SEC 300), lub, u pozostałych pacjentów, w dawce 150 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 150 mg raz w miesiącu, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej (SEC 150)</li> <li>● JAKi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie (p.o.) 2 razy dziennie (TOF 5)</li> </ul> </li> <li>● placebo (PBO) – komparator dodatkowy</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odpowiedź wg kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology</i>)- co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70);</li> <li>○ zapalenie palców (<i>dactylitis</i>) oraz ustąpienie zapalenia palców;</li> <li>○ zapalenie przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>) – wskaźnik LEI (z ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i>) lub SPARCC (z ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index</i>) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;</li> <li>○ odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA);</li> <li>○ wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. <i>Psoriatic Arthritis Disease Activity</i>)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>● Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Score) oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. <i>Disease Activity Index Score 28</i>) oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28;</li> <li>o zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. <i>Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>);</li> <li>o odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. <i>Psoriatic Arthritis Responder Criteria</i>);</li> <li>o odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (z ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową;</li> <li>o odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S);</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ocena objawów łuszczycy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA (z ang. <i>Investigator’s Global Assessment</i>)- całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy;</li> <li>o odpowiedź wg kryteriów PASI (z ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)- co najmniej 75%, 90% i 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie;</li> </ul> </li> <li>• <u>Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (z ang. <i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>o ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>o ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (<i>36-Item Short-form Health Survey</i>), w tym składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i>) i zdrowia psychicznego (MCS, z ang. <i>Mental Component Summary</i>) oraz odsetek</li> </ul> </li> </ul>	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (z ang. Dermatology Life Quality Index) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>o ocena produktywności i codziennej aktywności- <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>;</li> <li>o ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D</li> </ul> <p>• Ocena bezpieczeństwa: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), częstość występowania jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (SAEs), AEs prowadzących do zgonu, AEs o znaczeniu klinicznym (zakażeń, reakcji w miejscu podania, nowotworów, poważnych zdarzeń kardiologicznych, myśli lub zachowań samobójczych) immunogenności oraz zmian parametrów laboratoryjnych.</p>	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• Opisy przypadków, artykuły z opiniami ekspertów, listy</li> <li>• Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
  - o The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Tremfya® w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych,

które oceniały guselkumab w populacji chorych z ŁZS. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę

wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 13.12.2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 624 trafień: 70 w Pubmed, 404 w Embase oraz 150 w Cochrane, wśród nich 146 duplikatów. Zidentyfikowano 209 opracowań wtórnych, spośród których 19 przeanalizowano w postaci pełnotekstowej pod kątem identyfikacji przeglądów systematycznych. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na guselkumab (GUS) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) w porównaniu do placebo (w przeglądach systematycznych bez metaanalizy) lub w porównaniu do komparatorów zdefiniowanych w kryteriach PICOS (w przeglądach systematycznych z metaanalizą). W przypadku gdy autorzy przeglądów systematycznych z metaanalizą prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one przedstawiane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych (prezentowano tylko wyniki porównania pośredniego guselkumab vs komparator).

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 8 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy bez metaanalizy (*Boehncke 2021, Kerschbaumer 2020, Sawant 2021, Yang 2021*), 3 z metaanalizą sieciową (*Lu 2019, Mease 2021c, Song 2021*) oraz jeden przegląd systematyczny analizujący przeglądy systematyczne oceniające leki biologiczne (w tym guselkumab) stosowane w ŁZS (*Migliore 2021*). Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guselkumabu u dorosłych chorych na ŁZS prowadzono w oparciu o wyniki badań: *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Dodatkowo taka interwencja została przedstawiona w badaniu *Deodhar 2018*, przy czym to badanie nie zostało włączone do niniejszego raportu – było to badanie kliniczne II fazy (NCT02319759), w którym pacjenci mogli po 16 tygodniu otrzymać inną terapię w przypadku niepowodzenia leczenia, ale nie otrzymywali ocenianej terapii lub niebiologicznych DMARDs, a lek biologiczny ustekinumab, a główna ocena prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać ustekinumab. Ogółem badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* zostały uwzględnione w dwóch przeglądach systematycznych bez metaanalizy: *Boehncke 2021* i *Yang 2021*, przy czym celem pierwszego z nich był opis stosowania GUS u dorosłych chorych na ŁZS, natomiast celem drugiego był opis stosowania inhibitorów IL-23 (w tym GUS) u chorych na łuszczycę plackowatą oraz u chorych na ŁZS

– w niniejszym raporcie zostały przedstawione tylko wyniki dotyczące stosowania GUS w leczeniu chorych na ŁZS. Z kolei w przeglądach: *Kerschbaumer 2020* i *Sawant 2021* zostały przedstawione wyniki dotyczące stosowania GUS w leczeniu chorych na ŁZS, przy czym były one opisane w oparciu o wspomniane badanie *Deodhar 2018*, które nie zostało uwzględnione w niniejszym raporcie. We włączonych do analizy przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową ogółem porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu z innymi lekami stosowanymi u pacjentów chorych na ŁZS. Celem opracowania *Lu 2019* było porównanie stosowania DMARDs, w tym GUS, w leczeniu chorych na ŁZS, celem opracowania *Mease 2021c* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa (odpowiedź stawowa i skórna) stosowania GUS vs inne celowane terapie w leczeniu ŁZS, z kolei celem opracowania *Song 2021* było określenie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu i guselkumabu u chorych na ŁZS. Badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* zostały uwzględnione w 2 przeglądach systematycznych z metaanalizą (*Mease 2021c* i *Song 2021*). W opracowaniu *Song 2021* dodatkowo włączono nieuwzględnione w tym raporcie badanie *Deodhar 2018*, z kolei w opracowaniu *Lu 2019* do porównania stosowania GUS wykorzystano tylko wyniki wspomnianego powyżej badania *Deodhar 2018*. W przeglądzie systematycznym *Migliore 2021* zaprezentowano ocenę leków biologicznych w terapii ŁZS. Do przeglądu włączano przeglądy systematyczne (metaanalizy, metaanalizy sieciowe, analizy Bayesowskie) oceniające leki biologiczne zatwierdzone w leczeniu w ŁZS (adalimumab, aprelimast, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab, tofacytynib i guselkumab). Autorzy opracowania *Migliore 2021* ostatecznie włączyli 21 przeglądów systematycznych, spośród których tylko w jednym guselkumab stanowił jedną z ocenianych interwencji – *Lu 2019*, który to przegląd został włączony do niniejszego raportu i szczegółowo opisany. W związku z powyższym odstąpiono od dokładnego opisu przeglądu *Migliore 2021*.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w poniższych tabelach. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Lu 2019</i>	+	-	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Mease 2021c</i>	+	-	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Song 2021</i>	-	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Boehncke 2021</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kerschbaumer 2020</i>	-	+/-	-	-	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Sawant 2021</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Yang 2021</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w każdym analizowanym przeglądzie systematycznym wszystkie otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Ogółem, w analizowanych przeglądach systematycznych do oceny skuteczności klinicznej wykorzystano przede wszystkim takie punkty końcowe jak: ACR i PASI (3 PS: *Boehncke 2021*, *Lu 2019*, *Mease 2021c*, z kolei, w PS *Yang 2021* przedstawiono tylko wyniki ACR w leczeniu łZS, a w *Song 2021* zostały przedstawione wyniki ACR (GUS vs komparatory: SEC i PBO), natomiast wyniki dla punktu końcowego PASI przedstawiono z badań pierwotnych (dla GUS – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) i nie zostały one porównane z komparatorami – wyniki dla tego punktu końcowego nie zostały przedstawione w poniższej tabeli. W 2 przeglądach *Kerschbaumer 2020* oraz *Sawant 2021*, dla oceny GUS przedstawiono wyniki niewłączonego do niniejszego raportu badania *Deodhar 2018*, w którym potwierdzono wyższą skuteczność guselkumabu względem placebo. Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w większości (4) opisywanych przeglądów systematycznych: *Boehncke 2021*, *Lu 2019*, *Mease 2021c*, *Song 2021*. W opracowaniu *Yang 2021* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla GUS stosowanego w leczeniu chorych na łZS, natomiast w 2 przeglądach (*Kerschbaumer 2020* oraz *Sawant 2021*) ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Deodhar 2018*, w którym stwierdzono, że większość obserwowanych AEs miała łagodne nasilenie i była podobna do placebo. Ogółem, przedstawione w przeglądach systematycznych bez metaanalizy wyniki potwierdzają wyższą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania GUS w porównaniu do PBO. Większość przedstawionych w opracowaniu *Boehncke 2021* wyników badań *DISCOVER 1* i *DISCOVER-2* (porównanie GUS 100 Q8W vs PBO), było istotne statystycznie (ACR20, ACR50, PASI 75, PASI 90, PASI 100, HAQ-DI, ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36) oraz MDA – w badaniu *DISCOVER-1*, a w badaniu *DISCOVER-2* oprócz powyższych również ACR70, ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienie zapalenia palców. Podobne wyniki uzyskano dla porównania GUS 100 Q4W vs PBO.

Dodatkowo w przeprowadzonych w PS metaanalizach sieciowych wykazano wyższą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania GUS w porównaniu do niektórych komparatorów (innych leków stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS i PBO), przy czym istotność statystyczną wykazano w następujących porównaniach:

- Dla oceny ACR20: GUS vs PBO (3 opracowania: *Lu 2019*, *Mease 2021c*, *Song 2021*),
- Dla oceny PASI:
  - o PASI75: GUS vs: TOF, CERT oraz PBO (1 opracowanie: *Lu 2019*),
  - o PASI90: GUS vs: SEC 150, ADA 40, ETA 25, CERT 400, CERT 200 oraz PBO (1 opracowanie: *Mease 2021c*),
- Dla oceny AEs: GUS vs ADA (1 opracowanie: *Lu 2019*) oraz GUS vs: IXE 80 Q2W, IXE 80 Q4W, IFX 5, GOL, CERT 400 (1 opracowanie: *Mease 2021c*),
- Dla oceny vdH-S: GUS vs IFX 5 (1 opracowanie: *Mease 2021c*).

Dodatkowo, w przeglądzie *Mease 2021c* przedstawiono wyniki oceny dotyczącej prawdopodobieństwa, że GUS 100 Q8W jest lepszy niż dany komparator. Dla punktu końcowego ACR20 wyniki tego prawdopodobieństwa wahały się pomiędzy 9% a 100% w zależności od komparatora, przy czym dla większości komparatorów wynosiły >50%. Dla punktu końcowego PASI90, prawdopodobieństwo, że GUS 100 Q8W jest lepszy niż komparator wynosiło >50% w każdym przypadku.

Ogółem, wnioskowanie w przedstawionych przeglądach systematycznych jest spójne. Autorzy przeglądów systematycznych bez metaanalizy wskazują, że stosowanie GUS poszerza możliwość leczenia chorych na ŁZS (opracowanie *Boehncke 2021*), wykazuje dobrą skuteczność w zmniejszeniu objawów zapalenia stawów, skóry, palców oraz przyczepów ścięgniastych (opracowanie *Kerschbaumer 2020*) oraz że stosowanie guselkumabu, tildrakizumabu i risankizumabu w leczeniu ŁZS wykazuje wyższą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi lekami (opracowanie *Yang 2021*). Dodatkowo wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych wskazują, że guselkumab jest jednym z leków, który wykazuje dobrą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu ŁZS: infliksymab, golimumab, guselkumab, adalimumab, sekukinumab i ustekinumab mogą być najbezpieczniejszymi i najsukuteczniejszymi terapiami celowanymi wywołującymi remisję u chorych na aktywne ŁZS (opracowanie *Lu 2019*), stosowanie GUS wykazało korzystny wpływ w leczeniu chorych na ŁZS zarówno w zakresie

skuteczności klinicznej (poprawa reumatologiczna i poprawa dermatologiczna) jak i w zakresie oceny bezpieczeństwa (opracowanie *Mease 2021c*) oraz, że stosowanie guselkumabu (GUS 100 Q4W – na pierwszym miejscu i GUS 100 Q8W) wykazały największe prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 (odpowiedź skórna), natomiast największą skuteczność w zakresie odpowiedzi stawowej (ACR20 i ACR50) wykazuje stosowanie SEC 300 (opracowanie *Song 2021*).

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie guselkumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Boehncke 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania <b>guselkumabu</b> u dorosłych chorych na ŁZS</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy sieciowej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase (data wyszukiwania: 31 października 2020 r.)</li> <li>Podano kwerendy</li> <li>Nie podano ograniczeń czasowych oraz językowych</li> <li>Oceniana populacja: chorzy na aktywne ŁZS</li> <li>Oceniana interwencja: <b>Guselkumab (GUS)</b></li> <li><u>Punkty końcowe</u>: ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, PASI100, HAQ-DI (poprawa <math>\geq 0,35</math> w porównaniu do wartości wyjściowej), ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych, ustąpienie zapalenia palców, ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (średnia najmniejszych kwadratów [LSM]), ocena komponentów zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (średnia najmniejszych kwadratów [LSM]), MDA, ocena bezpieczeństwa</li> <li><u>Rodzaj badań</u>: badania II i III fazy</li> <li><u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 badanie RCT II fazy oceniające skuteczność kliniczną w 24 tyg. GUS 100 Q8W vs PBO – badanie II fazy – nie włączone do niniejszego raportu (<i>Deodhar 2018</i>)<sup>3</sup></li> <li>2 badania oceniające skuteczność kliniczną GUS 100 Q4W vs PBO oraz GUS 100 Q8W vs PBO – badanie <i>DISCOVER-1</i> (<i>Deodhar 2020</i>) oraz <i>DISCOVER-2</i> (<i>Mease 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>GUS 100 Q8W vs PBO:</b> <i>DISCOVER-1</i>: (N=127 vs N=126) [%] <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ACR20: 52% vs 22%, <math>p &lt; 0,0001</math><sup>1</sup></li> <li>– ACR50: 30% vs 9%, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– ACR70: 12% vs 6%, <math>p = 0,069</math></li> <li>– PASI75: 76% vs 14%, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– PASI90: 50% vs 12%, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– PASI100: 26% vs 6%, <math>p = 0,0005</math></li> <li>– HAQ-DI (poprawa <math>\geq 0,35</math> w porównaniu do wartości wyjściowej): 51% vs 29%, <math>p = 0,0010</math></li> <li>– Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych: 40% vs 27%, <math>p = 0,094</math></li> <li>– Ustąpienie zapalenia palców: 65% vs 49%, <math>p = 0,088</math></li> <li>– Ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 6,10 vs 1,96, <math>p &lt; 0,0001</math><sup>1</sup></li> <li>– Ocena komponentów zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 3,20 vs 2,37, <math>p = 0,40</math></li> <li>– MDA: 23% vs 11%, <math>p = 0,012</math></li> </ul> </li> <li>Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci z <math>\geq 1</math> AEs: 54% vs 60%</li> <li>– Pacjenci z <math>\geq 1</math> SAEs: 3% vs 4%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guselkumab jest pierwszym selektywnym inhibitorem IL-23 zatwierdzonym do leczenia osób dorosłych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, poszerzającym możliwości terapeutyczne w tej dziedzinie dzięki nowemu mechanizmowi działania. Brak jest jednak recenzowanych publikacji prezentujących ocenę skuteczności GUS u pacjentów z osiową postacią ŁZS</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z AEs powodującymi zakończenie leczenia: 2% vs 2%</li> </ul> <p><i>DISCOVER-2</i> (N=248 vs N=246) [%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ocena skuteczności:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACR20: 64% vs 33%, p&lt;0,0001<sup>1</sup></u></li> <li>- <u>ACR50: 31% vs 14%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>ACR70: 19% vs 4%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI75: 79% vs 23%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI90: 69% vs 10%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI100: 45% vs 3%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>HAQ-DI (poprawa <math>\geq 0,35</math> w porównaniu do wartości wyjściowej): 50% vs 31%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgni- stych: 54% vs 30%, p=0,001</u></li> <li>- <u>Ustąpienie zapalenia palców: 57% vs 38%, p=0,0070</u></li> <li>- <u>Ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 7,39 vs 3,42, p=0,011<sup>1</sup></u></li> <li>- Ocena komponentów zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 4,17 vs 2,14, p=0,072<sup>1</sup></li> <li>- <u>MDA: 25% vs 6%, p&lt;0,0001</u></li> </ul> </li> <li>o Ocena bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> AEs: 46% vs 41%</li> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> SAEs: 1% vs 3%</li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z AEs powodującymi zakończenie leczenia: 1% vs 2%</li> <li>▪ <b>GUS 100 Q4W vs PBO:</b></li> <li><i>DISCOVER-1 (N=128 vs N=126) [%]</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ocena skuteczności:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACR20: 59% vs 22%, p&lt;0,0001<sup>1</sup></u></li> <li>- <u>ACR50: 36% vs 9%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>ACR70: 20% vs 6%, p=0,0005</u></li> <li>- <u>PASI75: 86% vs 14%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI90: 63% vs 12%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI100: 45% vs 6%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>HAQ-DI (poprawa <math>\geq 0,35</math> w porównaniu do wartości wyjściowej): 57% vs 29%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgni- stych: 48% vs 27%, p=0,013</u></li> <li>- Ustąpienie zapalenia palców: 63% vs 49%, p=0,21</li> <li>- <u>Ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 6,87 vs 1,96, p&lt;0,0001<sup>1</sup></u></li> <li>- Ocena komponentów zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 3,60 vs 2,37, p=0,21</li> <li>- <u>MDA: 30% vs 11%, p=0,0002</u></li> </ul> </li> <li>o Ocena bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> AEs: 55% vs 60%</li> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> SAEs: 0% vs 4%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z AEs powodującymi zakończenie leczenia: 1% vs 2%</li> </ul> <p><i>DISCOVER-2</i> (N=245 vs N=246) [%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ocena skuteczności:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACR20: 64% vs 33%, p&lt;0,0001<sup>1</sup></u></li> <li>- <u>ACR50: 33% vs 14%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>ACR70: 13% vs 4%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI75: 78% vs 23%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI90: 61% vs 10%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>PASI100: 45% vs 3%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>HAQ-DI (poprawa <math>\geq 0,35</math> w porównaniu do wartości wyjściowej): 56% vs 31%, p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgni- stych: 44% vs 30%, p=0,017</u></li> <li>- <u>Ustąpienie zapalenia palców: 64% vs 38%, p=0,0003</u></li> <li>- <u>Ocena komponentów zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 7,04 vs 3,42, p=0,011<sup>1</sup></u></li> <li>- Ocena komponentów zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (LSM): 4,22 vs 2,14, p=0,072<sup>1</sup></li> <li>- <u>MDA: 19% vs 6%, p&lt;0,0001</u></li> </ul> </li> <li>o Ocena bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> AEs: 46% vs 41%</li> <li>- Pacjenci z <math>\geq 1</math> SAEs: 3% vs 3%</li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Kerschbaumer 2020</b></p> <p>Celem opracowania była aktualizacja wytycznych EULAR (w stosunku do wytycznych z 2015 roku), w ramach której wykonano PS i przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMARDs u chorych na ŁZS</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>European League Against Rheumatism</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy sieciowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przeszukane bazy danych:</u> Embase, Medline i Cochrane Library</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> <li>▪ Zastosowano ograniczenia czasowe (1 styczeń 2015 r. – 21 grudzień 2018 r.), ponieważ PS stanowił aktualizację przeglądu z 2015 roku i skupiono się tylko na nowych danych</li> <li>▪ Nie wprowadzono ograniczeń językowych</li> <li>▪ Oceniana populacja: chorzy na ŁZS</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory TNF: golimumab (GOL), etanercept (ETA) i biopodobne</li> <li>○ Inhibitory IL-17: iksekizumab (IXE), sekukinumab (SEC)</li> <li>○ Inhibitory-IL-17: guselkumab (GUS), risankizumab (RIN)</li> <li>○ Inhibitory IL-6: klazakizumab (CLA)</li> <li>○ Inhibitory CD80/86: abatacept (ABA)</li> <li>○ Inhibitory anty TNF/IL-17A: ABT-122</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena skuteczności klinicznej – 33 badania, w tym 1 badanie oceniające GUS 100 vs PBO (<i>Deodhar 2018</i>)<sup>3</sup></li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa – 23 badania</li> </ul>	<p>– Pacjenci z AEs powodującymi zakończenie leczenia: 2% vs 2%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W leczeniu ŁZS dostępnych jest wiele leków o udowodnionej skuteczności w porównaniu z placebo. Ich skuteczność różni się w zależności od objawów ŁZS. Również w przypadku guselkumabu wykazano jego dobrą skuteczność w zmniejszeniu objawów zapalenia stawów, skóry, palców oraz przyczepów ścięgniastych</li> </ul>

### Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory IL-12-23i: ustekinumab (UST)</li> <li>○ Inhibitory fosfodiesterazy 4 – apremilast (APR)</li> <li>○ Inhibitory kinaz janusowych (JAKi): tofacytynib (TOF), filgotynib (FIL)</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: ACR20 (tydzień 24), ACR20 (tydzień 16), ACR50, ACR70, zmiana HAQ-DI (tydzień 12), zmiana mSS, ustąpienie zapalenia palców, ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, PASI75, ocena bezpieczeństwa</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania II i III fazy</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Lu 2019</b></p> <p>Celem opracowania była porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMARDS u chorych na aktywne ŁZS</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: <i>China Scholars-hip Council</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> <li>▪ Włączano badania do 1 października 2018</li> <li>▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Oceniana populacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wiek: ≥18 lat</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 29 badań, w tym 14 badań oceniających uwzględnione w niniejszym raporcie komparatory: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>OPAL-BRODEN</i>: TOF vs ADA vs PBO (<i>Mease 2017</i>)</li> <li>○ <i>OPAL-BEYOND</i>: TOF vs PBO (<i>Gladman 2017</i>)</li> <li>○ <i>Deodhar 2018</i>: GUS vs PBO<sup>3</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Wyniki metaanalizy sieciowej: GUS 100 Q8W vs komparator<sup>6</sup>:</b></p> <p><u>Ocena skuteczności klinicznej, OR (95% CI)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ETA: OR=0,67 (0,24; 1,85)</li> <li>○ GOL: OR=0,59 (0,24; 1,45)</li> <li>○ TOF: OR=2,23 (0,92; 5,45)</li> <li>○ IXE 80 Q4W: OR=1,86 (0,74; 4,64)</li> <li>○ IXE 80 Q2W: OR=1,83 (0,73; 4,57)</li> <li>○ IFX: OR=0,47 (0,17; 1,32)</li> <li>○ CERT: OR=1,61 (0,63; 4,14)</li> <li>○ SEC 150: OR=1,51 (0,64; 3,56)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, przeprowadzona metaanaliza sieciowa sugeruje, że infliksymab, golimumab, <b>guselkumab</b>, adalimumab, sekukinumab i ustekinumab mogą być najbezpieczniejszymi i najskuteczniejszymi terapiami celowanymi wywołującymi remisję u chorych na aktywne ŁZS</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rozpoznanie ŁZS ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>○ Spełnienie kryteriów CASPAR</li> <li>○ Leczenie cDMARDs w wywiadzie</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guselkumab (GUS)<sup>4</sup></li> <li>○ Tofacytynib (TOF)<sup>4</sup></li> <li>○ Apremilast<sup>5</sup></li> <li>○ Sekukinumab (SEC 150; SEC 300)<sup>4</sup></li> <li>○ Iksekizumab (IXE 80 Q2W; IXE 80Q4W)<sup>4</sup></li> <li>○ Brodalimumab<sup>5</sup></li> <li>○ Ustekinumab<sup>5</sup></li> <li>○ Clazakizumab<sup>5</sup></li> <li>○ Abatacept<sup>5</sup></li> <li>○ Adalimumab (ADA)<sup>4</sup></li> <li>○ Certolizumab pegol (CERT)<sup>4</sup></li> <li>○ Etanercept (ETA)<sup>4</sup></li> <li>○ Golimumab (GOL)<sup>4</sup></li> <li>○ Infliksymab (IFX)<sup>4</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: ACR20, PASI75, AEs, SAEs</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT, II i III fazy <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AMSTAR 2: krytycznie niska wiary-godność</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SPIRIT-P1: IXE 80 Q2W vs IXE Q4W vs ADA vs PBO (<i>Mease 2017a</i>)</li> <li>○ SPIRIT-P2: IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO (<i>Nash 2017</i>)</li> <li>○ FUTURE 2: SEC 300 Q4W vs SEC 150 Q4W vs SEC 75 Q4W<sup>5</sup> vs PBO (<i>McInnes 2015</i>)</li> <li>○ FUTURE 3: SEC 300 Q4W vs SEC 150 Q4W vs PBO (<i>Nash 2018</i>)</li> <li>○ FUTURE 5: SEC 300 z dawką nasycającą vs SEC 150 z dawką nasycającą vs SEC 150 bez dawki nasycającej vs PBO (<i>Mease 2018</i>)</li> <li>○ ADEPT: ADA vs PBO (<i>Mease 2005</i>)</li> <li>○ M02-570 ADA vs PBO (<i>Genovese 2007</i>)</li> <li>○ RAPID-PsA: CERT 200 vs CERT 400 vs PBO (<i>Mease 2014</i>)</li> <li>○ <i>Mease 2000</i>: ETA vs PBO</li> <li>○ <i>Mease 2004</i>: ETA vs PBO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300: OR=1,24 (0,52; 2,96)</li> <li>○ ADA: OR=0,92 (0,36; 2,38)</li> <li>○ PBO: OR=6,14 (2,69; 14,00)</li> <li>▪ PASI75: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ETA: OR=2,63 (0,48; 14,29)</li> <li>○ GOL: OR=2,38 (0,75; 7,69)</li> <li>○ TOF: OR=7,07 (2,31; 21,63)</li> <li>○ IXE 80 Q4W: OR=1,33 (0,39; 4,51)</li> <li>○ IXE 80 Q2W: OR=1,37 (0,40; 4,66)</li> <li>○ IFX: OR=0,34 (0,07; 1,82)</li> <li>○ CERT: OR=4,70 (1,38; 15,93)</li> <li>○ SEC 150: OR=2,54 (0,87; 7,41)</li> <li>○ SEC 300: OR=1,91 (0,64; 5,76)</li> <li>○ ADA: OR=1,20 (0,24; 5,88)</li> <li>○ PBO: OR=25,66 (9,46; 69,63)</li> </ul> </li> <li><u>Ocena bezpieczeństwa, OR (95% CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AEs: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ETA: bd.</li> <li>○ GOL: OR=0,89 (0,41; 1,94)</li> <li>○ TOF: OR=0,82 (0,37; 1,80)</li> <li>○ IXE 80 Q4W: OR=0,73 (0,32; 1,65)</li> <li>○ IXE 80Q2W: OR=0,65 (0,28; 1,47)</li> <li>○ IFX: OR=1,04 (0,44; 2,44)</li> <li>○ CERT: OR=1,06 (0,45; 2,50)</li> <li>○ SEC 150: OR=1,09 (0,51; 2,27)</li> <li>○ SEC 300: OR=1,14 (0,53; 2,44)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>GO-REVAL</i>: GOL 50 vs GOL 100 vs PBO (<i>Kavanaugh 2009</i>)</li> <li>○ <i>IMPACT 2</i>: IFX vs PBO (<i>Antoni 2005</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>ADA: OR=4,00 (1,28; 12,50)</u></li> <li>○ PBO: OR=1,16 (0,56; 2,38)</li> <li>▪ SAEs: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ETA: OR=0,57 (0,03; 12,50)</li> <li>○ GOL: OR=0,84 (0,05; 15,50)</li> <li>○ TOF: OR=0,51 (0,02; 11,18)</li> <li>○ IXE 80 Q4W: OR=0,30 (0,01; 6,12)</li> <li>○ IXE 80Q2W: OR=0,26 (0,01; 5,12)</li> <li>○ IFX: OR=0,35 (0,02; 7,14)</li> <li>○ CERT: OR=0,27 (0,01; 5,26)</li> <li>○ SEC 150: OR=0,61 (0,03; 11,11)</li> <li>○ SEC 300: OR=0,57 (0,03; 10,00)</li> <li>○ ADA: OR=0,70 (0,03; 14,29)</li> <li>○ PBO: OR=0,49 (0,03; 8,33)</li> </ul> </li> <li>▪ SUCRA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Ocena skuteczności klinicznej:</u></li> <li>▪ ACR20: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GUS: 75,0</li> <li>○ TOF: 29,5</li> <li>○ SEC 150: 59,0</li> <li>○ SEC 300: 70,8</li> <li>○ IXE 80 Q2W: 44,9</li> <li>○ IXE 80 Q4W: 44,2</li> <li>○ ADA: 80,0</li> <li>○ CERT 53,4</li> <li>○ ETA: 88,3</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ GOL: 92,6</li> <li>○ IFX: 96,3</li> <li>○ PBO:0,2</li> <li>■ PASI75:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GUS:83,3</li> <li>○ TOF: 22,3</li> <li>○ SEC 150: 47,4</li> <li>○ SEC 300: 62,5</li> <li>○ IXE 80 Q2W: 75,4</li> <li>○ IXE 80 Q4W: 77,0</li> <li>○ ADA: 77,1</li> <li>○ CERT: 31,0</li> <li>○ ETA: 51,5</li> <li>○ GOL: 52,1</li> <li>○ IFX: 97,9</li> <li>○ PBO: 4,6</li> </ul> </li> <li><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ AEs:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GUS: 51,6</li> <li>○ TOF: 29,1</li> <li>○ SEC 150: 62,3</li> <li>○ SEC 300: 68,9</li> <li>○ IXE 80 Q2W: 11,1</li> <li>○ IXE 80 Q4W: 20,0</li> <li>○ ADA: 99,7</li> <li>○ CERT: 58,4</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ETA: bd.</li> <li>○ GOL: 38,2</li> <li>○ IFX: 57,5</li> <li>○ PBO: 73,6</li> <li>▪ SAEs <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GUS: 67,2</li> <li>○ TOF: 49,8</li> <li>○ SEC 150: 60,1</li> <li>○ SEC 300: 56,7</li> <li>○ IXE 80 Q2W: 19,5</li> <li>○ IXE 80 Q4W: 26,4</li> <li>○ ADA: 64,4</li> <li>○ CERT: 20,7</li> <li>○ ETA: 54,6</li> <li>○ GOL: 75,9</li> <li>○ IFX: 31,3</li> <li>○ PBO: 45,2</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Mease 2021c</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa (odpowiedź: skórna i stawowa) stosowania guselkumabu vs celowane terapie ŁZS</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy nie przedstawili informacji dotyczącej konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: <i>Research and Development</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przeszukane bazy danych:</u> Embase, Medline, Cochrane Central, platforma OVID (wyszukiwanie: styczeń 2020)</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> <li>▪ Nie wprowadzono ograniczeń czasowych w zakresie publikacji ocenianych w pełnym tekście, włączono abstrakty i postery z lat 2018-2020</li> </ul>	<p>26 badań, w tym 17 badań oceniających uwzględnione w niniejszym raporcie komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>ADEPT</i>: ADA 40 vs PBO (<i>Mease 2005</i>)</li> <li>▪ <i>FUTURE 2</i>: SEC 150 vs SEC 300 vs PBO (<i>McInnes 2015</i>)</li> <li>▪ <i>FUTURE 3</i>: SEC 150 vs SEC 300 vs PBO (<i>Nash 2018</i>)</li> </ul>	<p><b>GUS 100 Q8W vs, RR (95% CrI); prawdopodobieństwo, że GUS 100 Q8W jest lepszy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ACR20:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300: RR=0,99 (0,80; 1,19); 44%</li> <li>○ SEC 150: RR=1,12 (0,91; 1,36); 87%</li> <li>○ IXE 80 Q2W: RR=1,04 (0,83; 1,30); 64%</li> <li>○ IXE 80 Q4W: RR=1,02 (0,82; 1,28); 59%</li> <li>○ IXE Q4W/Q2W: RR=1,13 (0,85; 1,56); 79%</li> <li>○ IFX 5: RR=0,82 (0,61; 1,11); 9%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie guselkumabu (zarówno GUS 100 Q8W, jak i GUS 100 Q4W) wykazało porównywalną skuteczność do inhibitorów IL-17A i inhibitorów TNF podawanych podskórnie zarówno w zakresie ACR, jak i vdH-S.</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Oceniana populacja: ŁZS, wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory TNF: Adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab, golimumab<sup>4</sup></li> <li>○ Inhibitory IL-12/23<sup>5</sup></li> <li>○ Inhibitory IL-23: guselkumab<sup>4</sup>, til-drakizumab<sup>5</sup>, risankizumab<sup>5</sup></li> <li>○ Inhibitory IL-17A: brodalimumab<sup>5</sup>, iksekizumab<sup>4</sup>, sekukinumab<sup>4</sup>, bimekizumab<sup>5</sup></li> <li>○ Inhibitory PDE-4<sup>5</sup></li> <li>○ Inhibitory JAK: tofacytynib<sup>4</sup>, upadacytynib<sup>5</sup></li> <li>○ Inhibitory CTLA-4<sup>5</sup></li> <li>○ csDMARDs<sup>5</sup></li> <li>○ Placebo<sup>4</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <b>Punkty końcowe:</b> ACR20, ACR50, ACR70, vdH-S, PASI 75, PASI 90, PASI 100, AEs, SAEs</li> <li>▪ <b>Rodzaj badań:</b> badania RCT fazy II, II/III i III,</li> </ul> <p><u>AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FUTURE 4:</b> SEC 150 bez dawki nasycającej vs SEC 150 z dawką nasycającą vs PBO (<i>Kivitz 2019</i>)</li> <li>▪ <b>FUTURE 5:</b> SEC 150 bez dawki nasycającej vs SEC 150 z dawką nasycającą vs SEC 300 vs PBO (<i>Mease 2018</i>)</li> <li>▪ <b>GO-REVAL:</b> GOL 50 vs PBO (<i>Kavanaugh 2009</i>)</li> <li>▪ <b>IMPACT 2:</b> IFX vs PBO: (<i>Antoni 2005</i>)</li> <li>▪ <b>Genovese 2007:</b> ADA 40 vs PBO</li> <li>▪ <b>OPAL-BEYOND:</b> TOF vs PBO (<i>Gladman 2017</i>)</li> <li>▪ <b>OPAL-BRODEN:</b> TOF vs ADA vs PBO (<i>Mease 2017</i>)</li> <li>▪ <b>RAPID-PsA:</b> CERT 200 vs CERT 400 vs PBO (<i>Mease 2013</i>)</li> <li>▪ <b>SPIRIT-P1:</b> ADA 40 vs IXE 80 Q2W vs IXE 80Q4W (<i>Mease 2017a</i>)</li> <li>▪ <b>SPIRIT -P2:</b> IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO (<i>Nash 2017</i>)</li> <li>▪ <b>SPIRIT H2H:</b> IXE 80 Q4W vs IXE Q2W vs ADA 40 (<i>Mease 2020b</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ADA 40: RR=1,05 (0,85; 1,27); 67%</li> <li>○ ETA 25: RR=0,98 (0,73; 1,36); 46%</li> <li>○ GOL 50: RR=0,88 (0,64; 1,22); 21%</li> <li>○ CERT 400: RR=1,11 (0,84; 1,48); 77%</li> <li>○ CERT 200: RR=0,99 (0,77; 1,30); 46%</li> <li>○ TOF 5: RR=1,18 (0,93; 1,49); 92%</li> <li>○ <u>PBO: RR=2,78 (2,31; 3,23); 100%</u></li> </ul> <p>▪ Ogółem, odnotowano podobne wyniki dla ACR50 i ACR70, przy czym ze względu na mniejsze wielkości efektu dla tych punktów końcowych, obserwowano większą niepewność w oszacowaniu efektów względnych pomiędzy GUS 100 Q8W z poszczególnymi komparatorami i większą zmienność w rankingu interwencji<sup>7</sup></p> <p>▪ <b>PASI90:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300: RR=1,39 (0,96;2,03); 96%</li> <li>○ <u>SEC 150: RR=1,82 (1,24; 2,73); 100%</u></li> <li>○ IXE 80 Q2W: RR=1,05 (0,71; 1,52); 62%</li> <li>○ IXE 80 Q4W: RR=1,25 (0,85; 1,87); 89%</li> <li>○ IXE 80 Q4W/Q2W: RR=1,26 (0,73; 2,70); 80%</li> <li>○ <u>ADA 40: RR=1,98 (1,15; 3,83); 99%</u></li> <li>○ <u>ETA 25: RR=12,06 (4,05; 49,52); 100%</u></li> <li>○ <u>CERT 400: RR=3,43 (1,64; 7,85); 100%</u></li> <li>○ <u>CERT 200: RR=3,01 (1,51; 6,57); 100%</u></li> <li>○ <u>PBO: RR=13,65 (9,76; 19,44); 100%</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowanie guselkumabu wykazało także korzystną odpowiedź PASI w porównaniu do wielu innych terapii</li> <li>▪ Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sugerują, że stosowanie terapii inhibitorami TNF podawanymi doustnie, zapewnia najwyższą odpowiedź w zakresie stawów, natomiast stosowanie guselkumabu zapewnia najwyższą odpowiedź w zakresie skóry</li> <li>▪ Guselkumab został także wysoko oceniony w analizie bezpieczeństwa, przy czym ze względu na to, że AEs i SAEs były rzadko obserwowane występuje niepewność w porównaniu pomiędzy GUS z poszczególnymi komparatorami</li> <li>▪ Ogółem, stosowanie guselkumabu wykazało korzystny wpływ w leczeniu chorych na ŁZS zarówno w zakresie skuteczności klinicznej (poprawa reumatologiczna i poprawa dermatologiczna) jak i w zakresie oceny bezpieczeństwa</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Mease 2004</i>: ETA vs PBO</li> <li>▪ <i>DISCOVER-1</i>: GUS 100 Q8W vs GUS 100 Q4W vs PBO (<i>Deodhar 2020, Janssen 2019</i>)</li> <li>▪ <i>DISCOVER-2</i>: GUS 100 Q8W vs GUS 100 Q4W vs PBO (<i>Mease 2020, Janssen 2019a</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, odnotowano podobne wyniki dla PASI 75, natomiast dla PASI 100 ze względu na mniejsze wielkości efektu dla tych punktów końcowych, obserwowano większą niepewność w oszacowaniu efektów względnych pomiędzy GUS 100 Q8W z poszczególnymi komparatorami i większą zmienność w rankingu interwencji<sup>7</sup></li> <li>▪ <b>AEs:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300: RR=0,91 (0,74; 1,10); 85%</li> <li>○ SEC 150: RR=0,89 (0,73; 1,08); 89%</li> <li>○ <u>IXE 80 Q2W</u>: RR=0,76 (0,62; 0,93); 99%</li> <li>○ <u>IXE 80 Q4W</u>: RR=0,79 (0,64; 0,97); 99%</li> <li>○ <u>IFX 5</u>: RR=0,68 (0,55; 0,87); 100%</li> <li>○ ADA 40: RR=0,96 (0,78; 1,16); 65%</li> <li>○ <u>GOL</u>: RR=0,78 (0,62; 0,99); 98%</li> <li>○ <u>CERT 400</u>: RR=0,77 (0,62; 0,99); 98%</li> <li>○ CERT 200: RR=0,82 (0,63; 1,06); 94%</li> <li>○ TOF 5: RR=0,97 (0,78; 1,23); 60%</li> <li>○ PBO: RR=0,94 (0,79; 1,08); 81%</li> </ul> </li> <li>▪ Ogółem, odnotowano podobne wyniki dla SAEs, przy czym ze względu na mniejsze wielkości efektu dla tych punktów końcowych, obserwowano większą niepewność w oszacowaniu efektów względnych pomiędzy GUS 100 Q8W z poszczególnymi komparatorami i większą zmienność w rankingu interwencji</li> </ul> <p><b>GUS 100 Q8W vs, MD (95% CrI); prawdopodobieństwo, że GUS 100 Q8W jest lepszy</b></p>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Sawant 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania związków syntetycznych, produktów rekombinowanych DNA, przeciwciał monoklonalnych oraz związków pochodzenia naturalnego (fitoskładników) u chorych na ŁZS</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy sieciowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przeszukane bazy danych:</u> Google Scholar, Pubmed, Science Direct, Wiley, Embase, Cochrane</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> <li>▪ Nie podano ograniczeń czasowych ani językowych</li> <li>▪ Oceniana populacja: chorzy na ŁZS</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> i blokery pozapalnych cytokin <ul style="list-style-type: none"> <li>– Związki syntetyczne</li> <li>– Fitoskładniki</li> <li>– Przeciwciała monoklonalne: golimumab, sekukinumab,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 43 badania, w tym 1 oceniające GUS vs PBO (<i>Deodhar 2018</i>)<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>vdH-S:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IXE 80 Q2W: MD=-0,02 (-0,56; 0,51); 52%</li> <li>○ IXE 80 Q4W: MD=-0,10 (-0,64; 0,42); 65%</li> <li>○ SEC 300: MD=-0,01 (-0,65; 0,62); 51%</li> <li>○ SEC 150: MD=-0,10 (-0,72; 0,50); 62%</li> <li>○ <u>IFX 5: MD=1,09 (0,23; 1,96); 1%</u></li> <li>○ ADA 40: MD=-0,04 (-0,58; 0,50); 55%</li> <li>○ ETA 25: MD=0,13 (-0,43; 0,69); 33%</li> <li>○ GOL 50: MD=0,00 (-0,58; 0,56); 50%</li> <li>○ CERT 400: MD=-0,26 (-0,79; 0,27); 83%</li> <li>○ CERT 200: MD=-0,15 (-0,68; 0,37); 71%</li> <li>○ PBO: MD=-0,43 (-0,91; 0,04); 96%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autorzy przeglądu zauważają wiele możliwości pracy nad badaniami dotyczącymi ŁZS na poziomie molekularnym i szeroko zakrojoną eksploracją związków stosowanych w samym ŁZS oraz wszechstronnych nowych kombinacji dla przewidywanej korzyści ze współdziałania i zmniejszonych efektów ubocznych. Takie badania będą wspierać rozwój nowych alternatyw (zarówno związków syntetycznych, jak i roślinnych), terapii skojarzonych, rozszerzających obecne</li> </ul>

### Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	rytuksymab, iksekizumab, adalimumab, bimekizumab, brodalumab, <b>guselkumab</b> , cerolizumab pegol – Produkt rekombinowany: etanerecept o Limfocyty T supresorowe (T-cell suppressors) – Związki syntetyczne – Fitoskładniki – Przeciwciała monoklonalne – Produkt rekombinowanego DNA o Inhibitory kinaz MAP – Związki syntetyczne – Inhibitory kinaz janusowych: barycycytynib, tofacycytynib, upadacycynib, peficycynib, filgotynib ▪ <u>Punkty końcowe</u> : zmiana liczby obrzękniętych ( <i>swollen</i> ) stawów, zmiana liczby tkliwych ( <i>tender</i> ) stawów, PASI, ACR, DAS28, test ELISA, ocena bezpieczeństwa ▪ <u>Rodzaj badań</u> : Badania RCT, badania obserwacyjne, testy ELISA <u>AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność			dostępne opcje terapeutyczne w ŁZS, prowadzących do bardziej skutecznych wyników klinicznych w ŁZS
<b>Song 2021</b> Celem opracowania było określenie względnej skuteczności i	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> :	▪ <i>FUTURE 3</i> : SEC 300 Q4W vs SEC 150 Q4W vs PBO ( <i>Nash 2018</i> )	<b>GUS 100 Q8W vs, OR (95% CrI) [model random]</b> ▪ <b>Ocena skuteczności klinicznej – ACR20</b> o SEC 150: OR=0,85 (0,50; 1,54)	▪ Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że największą skuteczność wykazuje stosowanie SEC

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
bezpieczeństwa sekukinumabu i guselkumabu u chorych na aktywne ŁZS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przeszukane bazy danych</u>: Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Registry oraz materiały konferencyjne z American College of Rheumatology i European League Against Rheumatism opublikowane do września 2020 r.</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> <li>▪ Nie podano ograniczeń czasowych ani językowych</li> <li>▪ Oceniana populacja: chorzy na aktywne ŁZS</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guselkumab (GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W)</li> <li>○ Sekukinumab (SEC 150, SEC 300)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: ACR20, ACR50, PASI 75, AEs, SAEs</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT</li> </ul> <p><u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>FUTURE 2</i>: SEC 300 Q4W vs SEC 150 Q4W vs SEC 75 Q4W5 vs PBO (<i>McInnes 2015</i>)</li> <li>▪ <i>DISCOVER-2</i>: GUS 100 Q8W vs GUS 100 Q4W vs PBO (<i>Mease 2020</i>)</li> <li>▪ <i>DISCOVER-1</i>: GUS 100 Q8W vs GUS 100 Q4W vs PBO (<i>Deodhar 2020</i>)</li> <li>▪ <i>Deodhar 2018</i>: GUS vs PBO<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300: OR=0,71 (0,38; 1,37)</li> <li>○ <u>PBO</u>: OR=3,98 (2,77; 6,18)</li> <li>▪ <b>Ocena bezpieczeństwa – AEs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 150: OR=0,94 (0,58; 1,55)</li> <li>○ SEC 300: OR=1,09 (0,62; 1,89)</li> <li>○ PBO: OR=1,06 (0,75; 1,52)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>SUCRA [%]</b></li> <li>▪ <b>Ocena skuteczności klinicznej – ACR20</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC: 300: 0,867</li> <li>○ SEC 150: 0,635</li> <li>○ GUS 100 Q4W: 0,554</li> <li>○ GUS 100 Q8W: 0,443</li> <li>○ PBO: 0,000</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Ocena bezpieczeństwa- AEs:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PBO: 0,646</li> <li>○ SEC 300: 0,639</li> <li>○ GUS 100 Q8W: 0,468</li> <li>○ GUS 100 Q4W: 0,416</li> <li>○ SEC 150: 0,331</li> </ul> </li> </ul> <p>W PS przedstawiono również wyniki z pojedynczych badań, które były zgodne z wynikami prezentowanymi w publikacjach dla poszczególnych badań.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>300 (ACR20 i ACR50), natomiast wyniki SUCRA dotyczące PASI75 wykazały, że największe prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 miał GUS 100 Q4W, a następnie GUS 100 Q8W</li> <li>▪ Ogółem, ryzyko wystąpienia AEs było podobne we wszystkich porównywanych interwencjach, wystąpiło kilka SAEs prowadzących do zakończenia leczenia, przy czym różnice pomiędzy interwencjami nie były istotne statystycznie</li> </ul>
<p><b>Yang 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-23 u chorych na</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy sieciowej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: Pubmed</li> <li>▪ Podano kwerendy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, włączono 29 badań – 9 badań oceniających guselkumab, w tym 2 badania spełniające</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>DISCOVER-1</i> [%]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR20: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=128): 59,4%</li> <li>– GUS100 Q8W (N=127): 52,0%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prowadzone badania kliniczne w łuszczycy zidentyfikowały nowe klasy leków, które na nowo definiują sposoby leczenia łuszczycy</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzeumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>łuszczycę plackowatą oraz u chorych na ŁZS</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyszukiwanie przeprowadzono – październik 2020 r.</li> <li>▪ Nie podano ograniczeń językowych</li> <li>▪ <b>Oceniana populacja:</b> chorzy na łuszczycę plackowatą oraz chorzy na ŁZS</li> <li>▪ Oceniana interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ustekinumab</li> <li>○ Guselkumab</li> <li>○ Tildrakizumab (leczenie łuszczycy plackowatej)</li> <li>○ Ryzankizumab (leczenie łuszczycy plackowatej)</li> <li>○ Mirikizumab (leczenie łuszczycy plackowatej)</li> </ul> </li> <li>▪ Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR20, ACR50, ACR70 (dotyczą chorych na ŁZS)</li> </ul> </li> <li>▪ PASI75, PASI90, PASI100, ocena bezpieczeństwa (dotyczą chorych na łuszczycę plackowatą)</li> <li>▪ <b>Rodzaj badań:</b> Badania RCT, otwarte, wydłużone fazy badań</li> <li>▪ <b>AMSTAR 2:</b> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>DISCOVER-1 (Deodhar 2020)</i></li> <li>○ <i>DISCOVER-2 (Mease 2020)</i></li> <li>○ <i>Włączono również badanie Deodhar 2018<sup>3</sup>, które mimo iż prowadzone w populacji ŁZS, nie spełniło kryteriów włączenia w raporcie; pozostałe badania dla GUS dotyczyły pacjentów z łuszczycą</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– PBO (N=126): 22,2%</li> <li>○ ACR50: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=128): 35,9%</li> <li>– GUS 100 Q8W (N=127): 29,9%</li> </ul> </li> <li>– PBO (N=126): 8,7%</li> <li>○ ACR70: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=128): 20,3%</li> <li>– GUS 100 Q8W (N=127): 11,8%</li> </ul> </li> <li>– PBO (N=126): 5,6%</li> <li>▪ <b>DISCOVER-2 [2]:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR20: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=245): 63,7%</li> <li>– GUS 100 Q8W (N=248): 64,1%</li> </ul> </li> <li>– PBO (N=246): 32,9%</li> <li>○ ACR50: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=245): 33,1%</li> <li>– GUS 100 Q8W (N=248): 31,5%</li> </ul> </li> <li>– PBO (N=246): 14,2%</li> <li>○ ACR70: <ul style="list-style-type: none"> <li>– GUS 100 Q4W (N=245): 13,1%</li> <li>– GUS 100 Q8W (N=248): 18,5%</li> </ul> </li> <li>– PBO (N=246): 4,1%</li> </ul> </li> </ul>	<p>i ŁZS. Wraz z odkrywaniem roli osi IL-23/Th17, terapia celowana IL-23 stała się nowym standardem w leczeniu łuszczycy. W ciągu ostatnich 3 lat guselkumab, tildrakizumab i risankizumab sukcesywnie pojawiały się na rynku, wykazując wyższą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi lekami.</p>

1 skorygowana wartość p, pozostałe wartości p nie są skorygowane;

2 dostępny tylko abstrakt;

3 badanie *Deodhar 2018* nie zostało włączone do niniejszego raportu - badanie kliniczne II fazy (NCT02319759), w którym pacjenci mogli po 16 tygodniu otrzymać inną terapię w przypadku niepowodzenia leczenia, ale nie otrzymywali ocenianej terapii lub niebiologicznych DMARDs, a lek biologiczny ustekinumab; główna ocena prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać ustekinumab;

4 uwzględniony w porównaniu pośrednim;

5 nieuwzględniony w porównaniu pośrednim;

### Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwdrobnoustrojowymi modyfikującymi przebieg choroby

- 
- 6 obliczenia własne – w publikacji przedstawiono wynik odwrotnego porównania (inny lek vs GUS), na potrzeby niniejszego raportu wynik odwrócono celem przedstawienia porównania GUS vs inny lek;  
7 wyniki zostały przedstawione w załączniku do publikacji *Mease 2021c*.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 13 grudnia 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 70 w Pubmed, 404 w Embase oraz 150 w Cochrane (łącznie 624). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 146.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 478) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 460 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 28;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 4;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 67.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (3), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (150), opracowania wtórne (208). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (18) rekordy, spośród których 8 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 0;
- opracowanie wtórne: 0;
- nieprawidłowa interwencja: 0;
- nieodpowiednia populacja: 3;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 5.

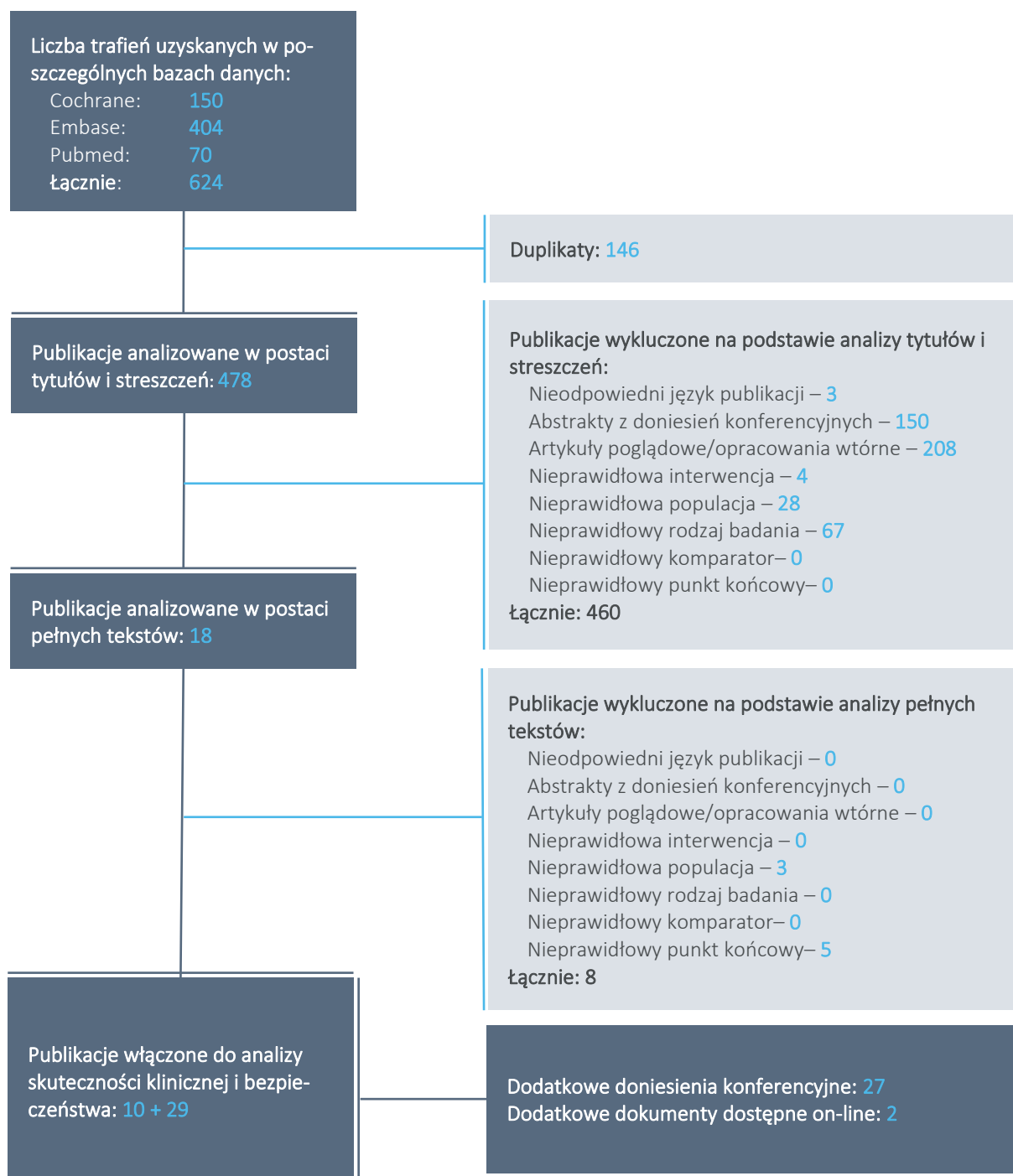
W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł spełniające kryteria włączenia do raportu. Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 27 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe dane dla włączonych badań. Dodatkowo, korzystano z danych prezentowanych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz z dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 10 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 29 pozycji dodatkowych (w tym 27 abstraktów z doniesień konferencyjnych), przedstawiających wyniki trzech badań z randomizacją III fazy i kontrolą placebo – *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* oraz *COSMOS*:

- Badanie *DISCOVER-1*: publikacje *Deodhar 2020* i *Ritchlin 2021*;
- Badanie *DISCOVER-2*: publikacje *Mease 2020*, *McInnes 2021* i *McInnes 2021a*;
- Publikacje prezentujące dane dla obu tych prób: *Mease 2021*, *McGonagle 2021*, *Rahman 2021* oraz *Rahman 2021c*;
- Badanie *COSMOS*: publikacja *Coates 2021c*;
- Doniesienia konferencyjne: *Coates 2020* (+ poster do niego), *Coates 2021*, *Coates 2021a*, *Coates 2021b*, *Curtis 2020*, *Curtis 2020a*, *Curtis 2021*, *Curtis 2021a* (+ poster do niego), *Curtis 2021b* (+ poster do niego), *Deodhar 2020a* (+ poster do niego), *Dutz 2020*, *Gottlieb 2020*, *Gottlieb 2020a*, *Gottlieb 2021*, *Helliwell 2020*, *Kavanaugh 2021*, *McInnes 2021b*, *Mease 2020a*, *Mease 2021a* (+ poster do niego), *Mease 2021b*, *Nash 2021* (+ poster do niego), *Orbai 2020*, *Orbai 2021*, *Rahman 2021a*, *Rahman 2021b* (+ poster do niego), *Ritchlin 2021a* oraz *Ritchlin 2021b*;
- dane prezentowane na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz w dokumencie *EPAR 2020*, opublikowanym przez EMA.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z lekami obecnie refundowanymi w programie lekowym, dlatego też konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, którego opis i wyniki przedstawiono w osobnym rozdziale. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Guselkumab vs placebo – badania RCT *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawione zostały informacje na temat stosowania guselkumabu (w dawce 100 mg Q4W i/lub Q8W) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy: nie otrzymywali wcześniej biologicznego leczenia z wyłączeniem terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF $\alpha$  (*DISCOVER-1*) lub którzy nie mogli wcześniej otrzymywać wcale takiej terapii (*DISCOVER-2*) bądź, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (*COSMOS*). ŁZS musiało być aktywne mimo wcześniejszego leczenia niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (wszystkie próby) i/lub apremilastem (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) bądź inhibitorami TNF $\alpha$  (próba *COSMOS*).

Pierwsze analizowane badanie zostało opisane w oparciu o publikacje *Deodhar 2020* i *Ritchlin 2021*, drugie na podstawie publikacji *Mease 2020*, *McInnes 2021* i *McInnes 2021a*, a dane dla obu tych prób odnaleziono w publikacjach *Mease 2021*, *McGonagle 2021*, *Rahman 2021* i *Rahman 2021c*. Wyniki badania *COSMOS* przedstawiono w publikacji *Coates 2021c*. Uwzględniono także 27 doniesień konferencyjnych (prezentowały one nowe informacje lub bardziej precyzyjne dane względem danych z publikacji pełnotekstowych): *Coates 2020* (+ poster do niego), *Coates 2021*, *Coates 2021a*, *Coates 2021b*, *Curtis 2020*, *Curtis 2020a*, *Curtis 2021*, *Curtis 2021a* (+ poster do niego), *Curtis 2021b* (+ poster do niego), *Deodhar 2020a* (+ poster do niego), *Dutz 2020*, *Gottlieb 2020*, *Gottlieb 2020a*, *Gottlieb 2021*, *Helliwell 2020*, *Kavanaugh 2021*, *McInnes 2021b*, *Mease 2020a*, *Mease 2021a* (+ poster do niego), *Mease 2021b*, *Nash 2021* (+ poster do niego), *Orbai 2020*, *Orbai 2021*, *Rahman 2021a*, *Rahman 2021b* (+ poster do niego), *Ritchlin 2021a* oraz *Ritchlin 2021b*. Ponadto w celu odnalezienia nowych danych, nieprzedstawionych w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych, przeszukano informacje ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA.

W poniższych opisach dotyczących metodyki badania uwzględniono obie dawki guselkumabu stosowane w badaniach, ale w rozdziałach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szerzej opisywano jedynie dawkę GUS 100 Q8W, która ma się znaleźć w programie lekowym. Informacje na temat dawki GUS



100 Q4W, która w charakterystyce analizowanego produktu leczniczego jest dopuszczona jako intensyfikacja leczenia w przypadku wysokiego ryzyka uszkodzenia stawów, przedstawiano w tabelach w celach poglądowych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanych prób była ocena odsetka pacjentów z ACR20 (czyli poprawą o 20% wg *American College of Rheumatology*) w 24 tyg. Wśród głównych drugorzędowych punktów końcowych znalazły się m.in. zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej, odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 24 tyg., odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza (IGA, *Investigator Global Assessment*) w 24 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym), odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20%) w 16 tyg., zmiana wyniku zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej, odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo czy zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców in w 24 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo.

W próbie *DISCOVER-1* oszacowano, że do badania należy włączyć po 120 chorych do każdej z grup, aby można było wykryć różnice pomiędzy grupami PBO i GUS w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg.), przy  $> 90\%$  mocy testu ( $\alpha = 0,05$ ; test dwustronny), zakładając odsetki odpowiedzi ACR20 w grupach GUS i PBO odpowiednio 40% i 20%. W badaniu *DISCOVER-2* założono włączenie 684 pacjentów (po 228 chorych do każdej z grup) w celu wykrycia różnic pomiędzy grupami PBO i GUS w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg.), przy  $> 99\%$  mocy testu ( $\alpha = 0,05$ ; test dwustronny), zakładając odsetki odpowiedzi ACR20 w grupach GUS i PBO odpowiednio 45% i 25%. W celu zwiększenia liczebności próby w przypadku punktów końcowych odnoszących się do ustąpienia lub zmian w zakresie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców (podgrupy o niskiej liczebności) zaplanowano zbiorczą analizę wyników wśród chorych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Z kolei w próbie *COSMOS* wymagano włączenia 163 chorych w grupie GUS 100 Q8W i 82 w grupie PBO w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej do wykrycia różnic między grupami i przy założeniu odsetka ACR20 w 24 tyg. na poziomie odpowiednio 41% i 20%.

Wszystkie próby były wieloośrodkowymi, międzynarodowymi (w tym także w Polsce) badaniami przeprowadzonymi w licznych populacjach pacjentów (381 chorych w *DISCOVER-1*, 739 pacjentów w *DISCOVER-2* i 285 chorych w *COSMOS*). Dwa pierwsze uzyskały maksymalną punktację w skali Jadad (5/5),

natomiast próba COSMOS została oceniona tylko na 3/5 punktów z uwagi na brak szczegółowych opisów metody randomizacji i zaślepienia. Wszystkie badania były sponsorowane przez *Janssen Research & Development*.

Najważniejsze cechy metodyki badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DISCOVER-1</i>	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tyg.#	Tak	GUS 100 Q4W vs GUS 100 Q8W vs PBO: 128 vs 127 vs 126	Ocena skuteczności: populacja mITT* Ocena bezpieczeństwa: populacja oceny bezpieczeństwa^	83 ośrodki w 13 krajach (w tym w Polsce, liczba chorych = 107)	<i>Janssen Research &amp; Development</i>
<i>DISCOVER-2</i>	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	100 tyg.#	Tak	GUS 100 Q4W vs GUS 100 Q8W vs PBO: 245 vs 248 vs 246	Ocena skuteczności: populacja mITT* Ocena bezpieczeństwa: populacja oceny bezpieczeństwa^	118 ośrodków w 13 krajach (w tym w Polsce, liczba chorych = 85)	<i>Janssen Research &amp; Development</i>
<i>COSMOS</i>	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	48 tyg.#	Tak	GUS 100 Q8W vs PBO: 189 vs 96	Ocena skuteczności: populacja mITT* Ocena bezpieczeństwa: populacja oceny bezpieczeństwa^	84 ośrodki w 13 krajach (w tym w Polsce, n = 6)	<i>Janssen Research &amp; Development</i>

\* populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;

# najdłuższy okres, dla którego dostępne są wyniki analizy skuteczności; ocena bezpieczeństwa do 60 tyg. w badaniu *DISCOVER-1* i do 112 tyg. w próbie *DISCOVER-2*;

^ populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem.

W badaniu *DISCOVER-1* randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1:1 w oparciu o komputerowo generowany schemat, który został przygotowany przed rozpoczęciem badania przez jego sponsora, oraz interaktywny system internetowy. Randomizację wykonano z wykorzystaniem bloków permutacyjnych i następujących czynników stratyfikacji: wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs – MTX, SSZ, HCQ, LEF (tak vs nie) i wcześniej stosowane leki anty-TNF $\alpha$  (tak vs nie). Z kolei w przypadku próby *DISCOVER-2* randomizację także przeprowadzono w stosunku 1:1:1 w oparciu o komputerowo

generowany schemat i interaktywny system internetowy, ale proces randomizacji przy udziale bloków przebiegał ze stratyfikacją ze względu na wyjściowe stosowanie DMARD (tak vs nie) oraz najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu (< 2,0 mg/dl vs  $\geq$  2,0 mg/dl). W celu utrzymania zaślepienia GUS i PBO były dostarczane w identycznych pojemnikach i ampułkostrzykawkach, a pacjenci w każdej grupie interwencji otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych. Natomiast w próbie *COSMOS* podano tylko, że randomizację przeprowadzano w stosunku 2:1 z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs (tak vs nie) i liczba wcześniej stosowanych leków anti-TNF $\alpha$  (1 lub 2).

Analizy dotyczące skuteczności we wszystkich analizowanych próbach wykonano w populacji mITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacji na temat przepływu pacjentów w analizowanych próbach.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Kryterium	<i>DISCOVER-1</i>			<i>DISCOVER-2</i>			<i>COSMOS</i>	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q8W	PBO
Poddani skryningowi		624			1153			328
Niespełnienie kryteriów włączenia		241			412			43**
Zbyt niskie stężenie CRP		135			272			0
Nieprawidłowy wyniki badań laboratoryjnych		33			53			9
Brak pisemnej zgody		bd.			39			0
Niespełnienie kryteriów związanych z gruźlicą		18			32			7
Inne		55			16			16

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q8W	PBO
Brak zgodności z protokołem		0			0		6	
Choroby współwystępujące		0			0		7	
Włączeni		382			741		285	
Poddani randomizacji (populacja ITT)	128	128	126	246	248	247	189	96
Populacja mITT (chorzy, którzy otrzymali przypisane leczenie)	128 (100%)	127 (99,2%*)	126 (100%)	245 (99,6%*)	248 (100%)	246 (99,6%*)	189 (100%)	96 (100%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie – przyczyny:								
AEs	1 (0,8%*)	3 (2,3%*)	2 (1,6%*)	6 (2,4%*)^	2 (0,8%*)^	4 (1,6%*)^	4 (2,1%*)	2 (2,1%*)
Niewystarczająca skuteczność	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,2%*)	3 (1,2%*)	3 (1,2%*)	0 (0%)	4 (2,1%*)	2 (2,1%*)
Wycofanie zgody	1 (0,8%*)	0 (0%)	3 (2,4%*)	0 (0%)	1 (0,4%*)	0 (0%)	5 (2,6%*)	1 (1,0%*)
Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%*)	0 (0%)	1 (0,4%*)	0 (0%)	1 (0,5%*)	0 (0%)
Inne	1 (0,8%*)	1 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%*)	1 (0,4%*)	0 (0%)	1 (1,0%*)
Rozpoczęcie leczenia niezgodnego z protokołem	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%*)	2 (%*)
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kontynuowanie terapii w 24 tyg. (w grupie PBO rozpoczęcie terapii GUS 100	125 (97,7%*)	123 (96,1%*)	114 (90,5%*)	236 (95,9%*)	240 (96,8%*)	240 (97,2%*)	174 (92%)	88 (92%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q8W	PBO
Q4W w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2 oraz GUS 100 Q8W w próbie COSMOS)								
Przerwanie leczenia przed otrzymaniem guselkumabu w lub po 24 tyg.	-	-	-	2 (0,8%*)	0 (%)	2 (0,8%*)	-	-
AEs	-	-	-	1 (0,4%*)	0 (%)	0 (%)	-	-
Inne	-	-	-	1 (0,4%*)	0 (%)	2 (0,8%*)	-	-
Przerwanie leczenia guselkumabem po 24 i przed 52/44 (odpowiednio badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 oraz COSMOS) tyg.	1 (0,8%*)	7 (5,5%*)	7 (5,6%*)	7 (2,8%*)	6 (2,4%*)	10 (4,0%*)	7 (4%)	5 (5%)
AEs	0 (0%)	2 (1,6%*)	3 (2,4%*)	1 (0,4%*)	0 (0%)	3 (1,2%*)	3 (1,6%*)	1 (1,0%*)
Niewystarczająca skuteczność	1 (0,8%*)	3 (2,3%*)	4 (3,2%*)	4 (1,6%*)	3 (1,2%*)	5 (2,0%*)	1 (0,5%*)	1 (1,0%*)
Wycofanie zgody	0 (0%)	2 (1,6%*)	0 (0%)	1 (0,4%*)	2 (0,8%*)	1 (0,4%*)	0 (0%)	2 (2,1%*)
Ciąża	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Inne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%*)	1 (0,4%*)	3 (1,6%*)	0 (0%)
Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (%*)
Ukończenie terapii GUS 100 Q4W (w grupie GUS 100 Q4W i PBO) lub GUS 100	124 (96,9%*)	116 (90,6%*)	107 (84,9%*)	-	-	-	167 (88%)	83 (86%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q8W	PBO
Q8W w 48/44 (odpowiednio badania DISCOVER-1 i COSMOS) tyg.								
Kontynuowanie terapii GUS 100 Q4W (w grupie GUS 100 Q4W i PBO) lub GUS 100 Q8W w 52 tyg.	-	-	-	227 (92,3%*)	234 (94,4%*)	228 (92,3%*)	-	-
Przerwanie terapii	1 (0,8%*)^^	2 (1,6%*)^^	1 (0,8%*)^^	-	-	-	-	-
Ukończenie badania do 60 tyg.	123 (96,1%*)	114 (89,1%*)	106 (84,1%*)	-	-	-	-	-
Przerwanie leczenia guselkumabem po 24 i przed 100 tyg.	-	-	-	15 (6%)	17 (7%)	28 (11%)	-	-
AEs	-	-	-	4 (1,6%*)	6 (2,4%*)	10 (4,0%*)	-	-
Pogorszenie ŁZS	-	-	-	0 (0%)	2 (0,8%*)	2 (0,8%*)	-	-
Niewystarczająca skuteczność	-	-	-	7 (2,8%*)	4 (1,6%*)	6 (2,4%*)	-	-
Ciąża	-	-	-	2 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wycofanie zgody	-	-	-	2 (0,8%*)	5 (2,0%*)	6 (2,4%*)	-	-
Zgon	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%*)	-	-
Inne	-	-	-	0 (0%)	2 (0,8%*)	5 (2,0%*), w tym 3 związane z pandemią COVID-19	-	-
Całkowite ukończenie leczenia	-	-	-	219 (89%)	223 (90%)	210 (85%)	-	-

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q8W	PBO
przewidzianego w badaniu								
Ukończenie próby	-	-	-	213 (87%)	221 (89%)	208 (85%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych na liczbę pacjentów poddanych randomizacji;

\*\* dwóch pacjentów uwzględniono w więcej niż 1 kategorii;

^ w żadnej grupie nie było to pogorszenie łuszczykowego zapalenie stawów;

^^ wszystkie z powodu wycofania zgody przez pacjenta.

W ramach skryningu przeanalizowano 624 chorych w badaniu *DISCOVER-1*, 1153 w próbie *DISCOVER-2* oraz 328 w badaniu *COSMOS*. Ostatecznie randomizacji poddano odpowiednio 382, 741 i 285 pacjentów, których przedzielono do grup GUS 100 Q4W (odpowiednio 128 i 246 pacjentów w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), GUS 100 Q8W (odpowiednio 128, 248 i 189 pacjentów odpowiednio w próbach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*) i PBO (odpowiednio 126, 247 i 96 pacjentów w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*). W badaniu *DISCOVER-1* w grupach GUS 100 Q4W i PBO wszyscy chorzy otrzymali przypisane leczenie, natomiast w grupie GUS 100 Q8W 1 chory go nie otrzymał. Z kolei w próbie *DISCOVER-2* wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię w grupie GUS 100 Q8W, a w pozostałych grupach po 1 chorym go nie otrzymało. W badaniu *COSMOS* wszyscy pacjenci otrzymali przypisane leczenie. W badaniu *DISCOVER-1* w grupach guselkumabu odsetek chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie w okresie do 24 tygodnia wynosił około 2-3%, a wyższy (9,5%) był w grupie PBO. Natomiast w próbie *DISCOVER-2* był zbliżony we wszystkich wyróżnionych grupach interwencji i mieścił się w zakresie 2,4-3,7%. Najwyższy odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię odnotowano w badaniu *COSMOS* – w obu analizowanych grupach wyniósł on 8%. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane oraz niewystarczająca skuteczność. Z obserwacji do 24 tygodnia próby utracono tylko po 1 chorym we wszystkich próbach (w grupie GUS 100 Q8W). Po 24 tygodniu badania leczenie guselkumabem kontynuowało lub rozpoczęło go w grupie PBO co najmniej 90,5% z badania *DISCOVER-1*, 95,9% w próbie *DISCOVER-2* oraz 92% pacjentów z badania *COSMOS*. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie guselkumabem po 24 i przed 52/44 (odpowiednio badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz *COSMOS*) tygodniem badań wynosił 0,8-5,6% w badaniu *DISCOVER-1*, 2,4-4,0% w próbie *DISCOVER-2* i 4-5% w badaniu *COSMOS* (głównymi przyczynami były zdarzenia niepożądane i niewystarczająca skuteczność). Dodatkowo w próbie *DISCOVER-1* podano, że badanie do 60 tygodnia ukończyło 96,1% chorych z grupy GUS 100 Q4W, 89,1% pacjentów z grupy GUS 100 Q8W i 84,1% chorych z grupy PBO. Natomiast w badaniu *DISCOVER-2* przedstawiono informację, że w 52 tyg. terapię guselkumabem

kontynuowało 92,3% chorych z grupy GUS 100 Q4W, 94,4% pacjentów z grupy GUS 100 Q8W i 92,3% chorych z grupy PBO. W przypadku badania *DISCOVER-2* przerwanie terapii po 24 i przed 100 tygodniem stwierdzono u 6% chorych z grupy GUS 100 Q4W, 7% pacjentów z grupy GUS100 Q8W i 11% chorych z grupy PBO. Najczęstszą przyczyną były AEs i niewystarczająca skuteczność. Ogółem terapię prowadzoną w badaniu zakończyło odpowiednio 89%, 90% i 85% pacjentów, a całe badanie ukończyło odpowiednio 87%, 89% i 85% chorych.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano punkty końcowe wykorzystane w porównaniu pośrednim.



Tabela 10. Podsumowanie oceny jakości badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* według skali ROB2.

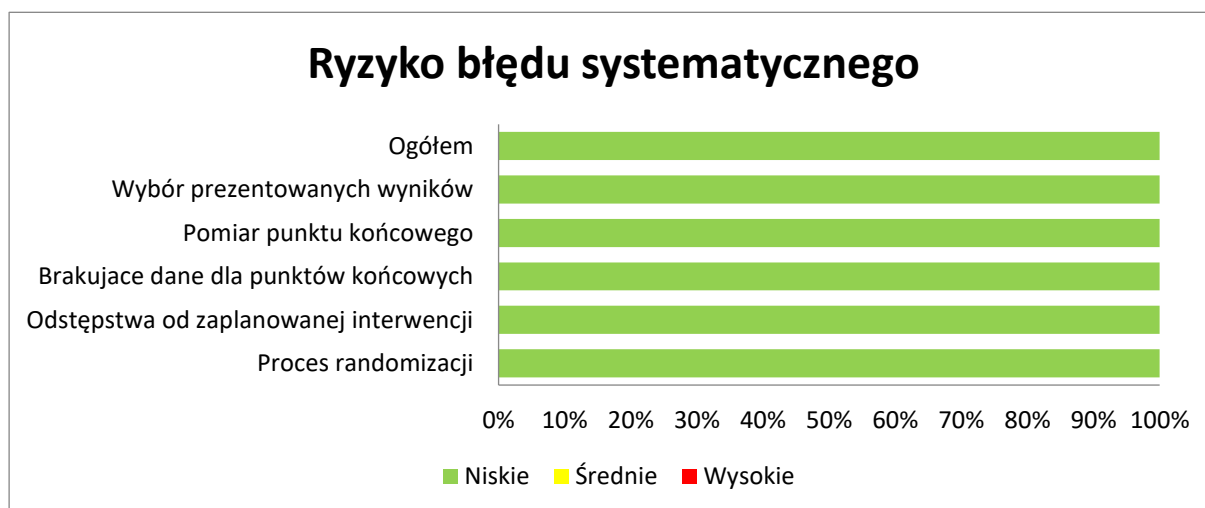
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b><i>DISCOVER-1</i></b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>DISCOVER-1</i></b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena radiologiczna wg vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b><i>COSMOS</i></b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

W badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* zastosowano randomizację blokową w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu internetowego, natomiast w próbie *COSMOS* podano jedynie, że była ona przeprowadzona w stosunku 2:1. W pierwszej próbie czynnikami stratyfikacyjnymi były wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs – MTX, SSZ, HCQ, LEF (tak vs nie) i wcześniej stosowane leki anty-TNF $\alpha$  (tak vs nie), w drugiej wyjściowo stosowane DMARDs (tak vs nie) oraz najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu (< 2,0 mg/dl vs  $\geq$  2,0 mg/dl), a w trzeciej wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs (tak vs nie) i liczba wcześniej stosowanych leków anty-TNF $\alpha$  (1 lub 2). Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji,

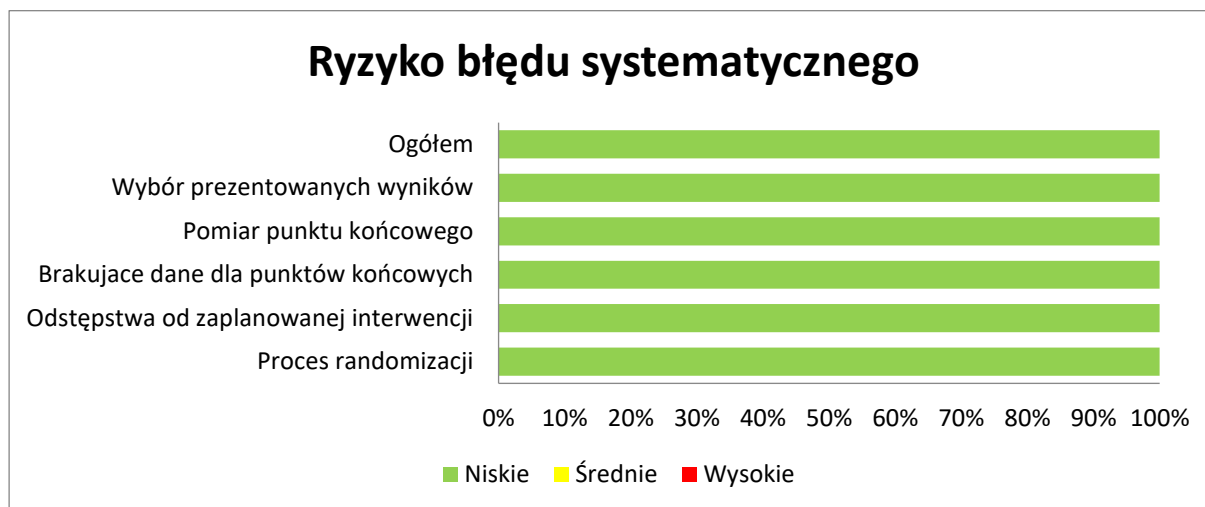
ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie w próbie *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. W przypadku badania *COSMOS* z uwagi na brak szczegółowego opisu procesu randomizacji i zaślepienia ryzyko to uznano za średnie. Jako niskie określono we wszystkich próbach ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia, a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę terapii stosowanych w badaniu, zgodnie z otrzymanym leczeniem. Z obserwacji do 24 tygodnia próby utracono tylko po 1 chorym w obu próbach (w grupie GUS 100 Q8W). Z uwagi na obecność podwójnego zaślepienia, jak i definicje punktów końcowych, ryzyko związane z ich oceną określono jako niskie. Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny w żadnej z prób, dodatkowo w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* dostępny był protokół, który były przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* przy użyciu narzędzia ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

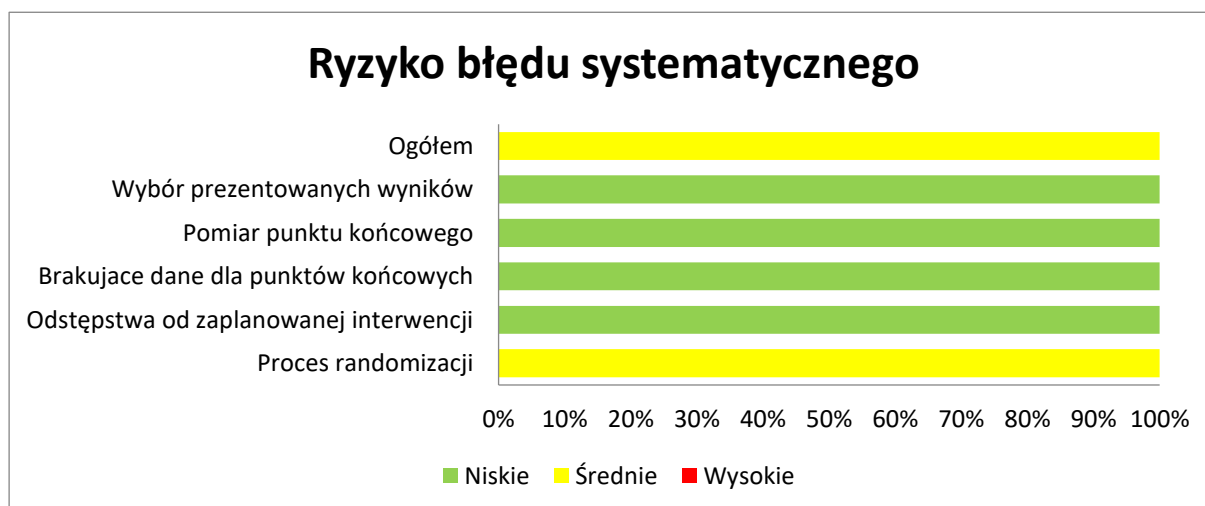
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *DISCOVER-1* według skali ROB2.



Wykres 3. Podsumowanie oceny jakości badania DISCOVER-2 według skali ROB2.



Wykres 4. Podsumowanie oceny jakości badania COSMOS według skali ROB2.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich analizowanych badań włączano dorosłych pacjentów z ŁZS, które było zdiagnozowane w okresie  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku – pacjenci musieli spełniać kryteria CASPAR w momencie skryningu. Choroba musiała być aktywna, tzn. musiały występować  $\geq 3$  lub  $\geq 5$  (odpowiednio próby DISCOVER-1 i COSMOS oraz DISCOVER-2) obrzękniętych stawów (*swollen joints*) i  $\geq 3$  i  $\geq 5$  (odpowiednio próby DISCOVER-1 i COSMOS oraz DISCOVER-2) tkliwych stawów (*tender joints*) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP  $\geq 0,3$  lub  $0,6$  (odpowiednio próby

*DISCOVER-1* oraz *DISCOVER-2*) mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu). Wymagano  $\geq 1$  podtypu ŁZS, aktywnej łuszczycy plackowatej z  $\geq 1$  zmianą o średnicy  $\geq 2$  cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej. ŁZS musiało być aktywne mimo wcześniejszego leczenia niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (wszystkie próby) i/lub apremilastem (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) bądź inhibitorami TNF $\alpha$  (próba *COSMOS*).

W badaniu *DISCOVER-1* pacjenci mogli być wcześniej leczeni maksymalnie 2 inhibitorami TNF $\alpha$  (stanowili oni ok. 30% całej badanej populacji), a przyczyna przerwania leczenia nimi musiała być udokumentowana. Mógł to być brak korzyści z terapii anty-TNF $\alpha$  po odpowiednim okresie leczenia etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub certolizumabem i infliksymabem bądź nietolerancja terapii tymi lekami (w przypadku innej przyczyny powód przerwania musiał zostać opisany). Podobnie było w przypadku badania *COSMOS*, ale włączano tylko pacjentów, którzy otrzymali 1-2 inhibitory TNF $\alpha$ . Możliwość stosowania takiej terapii nie dopuszczono w przypadku próby *DISCOVER-2*. W badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, jeśli pacjent stosował niebiologiczne DMARDs (metotreksat, sulfasalazynę, hydroksychlorochinę lub leflunomid), to leczenie to powinno się rozpocząć w okresie  $\geq 3$  miesiącami, a dawka musi być stabilna dla danej terapii w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i nie powinno wywoływać poważnych toksycznych skutków ubocznych przypisywanych niebiologicznemu DMARD. Natomiast jeśli pacjent nie przyjmuje MTX, SSZ, HCQ lub LEF, to nie powinien otrzymywać tych 3 pierwszych leków w okresie  $\geq 4$  tygodni, a ostatniego  $\geq 12$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. W sytuacji, gdy pacjenci stosowali NLPZ lub inne leki przeciwbólowe bądź doustne kortykosteroidy w leczeniu ŁZS, to w okresie  $\geq 2$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku musieli przyjmować stałe dawki takich terapii (dla kortykosteroidów oznaczało to dawkę równoważną  $\leq 10$  mg prednizonu/dobę) – gdy pacjenci nie otrzymywali tych terapii obecnie to nie mogli mieć ich podanych w okresie 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. W próbie *COSMOS* chorzy mogli kontynuować stabilne wyjściowo dawki metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu, a także doustnych kortykosteroidów, NLPZ/innych leków przeciwbólowych, natomiast celowane DMARDs były zabronione zarówno przed, jak i podczas trwania badania.

Ponadto w próbach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* podano, że wymagano wdrożenia tak przez mężczyzn, jak i kobiety, antykoncepcji zgodnej z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji

przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Ponadto u kobiet konieczne było potwierdzenie braku potencjału rozrodczego, a u kobiet w wieku rozrodczym wykazanie ujemnego wyniku testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu w tygodniu 0. Specjalne kryteria zastosowano też wobec pacjentów po badaniu przesiewowym w kierunku gruźlicy. Chorzy musieli również wyrazić zgodę na nieotrzymywanie żywej szczepionki wirusowej lub żywej szczepionki bakteryjnej oraz szczepionki Bacillus Calmette-Guérin podczas badania oraz w ciągu 12 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku, a także unikanie długotrwałego przebywania na słońcu i nieużywanie solarium ani innych źródeł światła ultrafioletowego (UV) od pierwszego podania badanego leku do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku (w przypadku pacjentów ze zmianami skórными lub z udokumentowaną historią łuszczycy). We wszystkich uwzględnionych próbach wymagano też gotowości do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 48 lub 52 (odpowiednio próby *COSMOS* oraz *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*).

Czynnikiem wykluczającym chorych z udziału w badaniu były zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub borelioza, a także rozpoznanie łuszczycy innej niż plackowata i polekowa. Pacjentów dyskwalifikowały w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* również poszczególne jednostki chorobowe, w tym niestabilne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, oznaki lub objawy obecnie lub w wywiadzie ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych zaburzeń nerkowych, wątrobowych, sercowych, naczyniowych, płucnych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, neurologicznych, hematologicznych, reumatologicznych (z wyjątkiem ŁZS), psychiatrycznych, moczowo-płciowych lub metabolicznych, niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, trwający nowotwór złośliwy lub przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem, choroba limfoproliferacyjna, przebyte przewlekłej lub nawracającej choroby zakaźnej, przeszczepienie narządu, zakażenie półpaścem czy poważne zakażenie, zakażenie HIV, HBV i HCV.

W badaniu *DISCOVER-2* kryterium wykluczenia stanowiło jakiekolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (w tym terapie anty-TNF $\alpha$  i guselkumabem), natomiast w próbach *DISCOVER-1* i *COSMOS* także wykluczano możliwość wcześniejszego stosowania terapii biologicznych, ale z wyjątkiem leków anty-TNF $\alpha$ . Sprecyzowano przy tym, że dyskwalifikowano pacjentów, którzy otrzymywali  $\geq 2$  leki anty-TNF $\alpha$  w

dowolnym momencie oraz, którzy stosowali je w ciągu 8, 6 i 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku odpowiednio dla infliksymabu, golimumabu i etanerceptu (lub ich leków biopodobnych). W badaniu *COSMOS* określono natomiast, że wykluczano pacjentów stosujących  $\geq 2$  leków anty-TNF $\alpha$  w dowolnym momencie. W próbach choroby nie mogli otrzymywać przed badaniem różnych terapii, w tym tofacytynibu, baricytynibu, filgotynibu, peficytynibu (ASPO15K), decernotynibu (VX-509) lub jakiegokolwiek innego inhibitora kinazy Janus (JAK), jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego (wszystkie próby) i leczenia niebiologicznymi DMARDs w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*). W tych ostatnich próbach nie dozwolone było też obecne leczenie  $\geq 2$  z dozwołonymi niebiologicznymi DMARDs, otrzymywanie apremilastu w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku, stosowanie fototerapii lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowego i miejscowego leku/leczenia, które może wpływać na ocenę łuszczyca. Wykluczano także pacjentów z przeprowadzonymi poważnymi zabiegami chirurgicznymi czy otrzymujących eksperymentalne przeciwciała lub leczenie biologiczne bądź inną eksperymentalną terapię, w tym oceniane w badaniach wyroby medyczne w ciągu 90 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku lub włączenie do innego badania klinicznego oceniającego inny eksperymentalny lek lub procedurę. Poza tym zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* czynnikiem dyskwalifikującym pacjentów z udziału były: ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku, znana nietolerancja lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki biologiczne lub znane alergie lub klinicznie istotne reakcje na białka mysie, chimeryczne lub ludzkie, przeciwciała monoklonalne lub fragmenty przeciwciał, alergie, nadwrażliwość lub nietolerancje na guselkumab lub substancje pomocnicze, RTG klatki piersiowej wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku, który wykazuje nieprawidłowości sugerujące nowotwór złośliwy, poważną chorobę sercowo-naczyniową lub płucną lub trwające aktywne zakażenie, w tym gruźlicę (to kryterium wymieniono także w badaniu *COSMOS*) oraz uzależnienie (od narkotyków lub alkoholu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniach *DISCOVER1* i *DISCOVER-2* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	<i>DISCOVER-1</i>	<i>DISCOVER-2</i>	<i>COSMOS*</i>
	<b>Kryteria włączenia</b>		
Kryteria związane z jednostką chorobową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (<i>Classification criteria for Psoriatic ARthritis</i>) w momencie skryningu</li> <li>• Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP <math>\geq 0,3</math> mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu)</li> <li>• <math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> <li>• Aktywna łuszczyca plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> <li>• Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym: <ul style="list-style-type: none"> <li>o terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie niebiologicznego DMARD przez <math>\geq 3</math> miesiące lub objawy nietolerancji</li> <li>o terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (<i>Classification criteria for Psoriatic ARthritis</i>) w momencie skryningu</li> <li>• Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 5</math> tkliwych stawów (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP <math>\geq 0,6</math> mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu)</li> <li>• <math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów (potwierdzenie zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego powinno być wykonane w trakcie skryningu za pomocą miejscowego prześwietlenia miednicy [pojedynczy widok przednio-tylny], chyba, że wykonano zdjęcie rentgenowskie miednicy lub stawu krzyżowo-biodrowego bądź rezonans magnetyczny miednicy)</li> <li>• Aktywna łuszczyca plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> <li>• Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (<i>Classification criteria for Psoriatic ARthritis</i>) w momencie skryningu</li> <li>• Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 3</math> obrzękniętych stawów (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 3</math> tkliwych stawów (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</li> <li>• <math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> <li>• Aktywna łuszczyca plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie niebiologicznego DMARD przez <math>\geq 3</math> miesiące lub objawy nietolerancji</li> <li>o terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji</li> <li>o terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji</li> </ul>	
Kryteria wiekowe i związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>
Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci mogli być wcześniej leczeni maksymalnie 2 inhibitorami TNF<math>\alpha</math> (stanowią oni ok. 30% całej badanej populacji), a przyczyna przerwania leczenia musiała być udokumentowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>o brak korzyści z terapii anty-TNF<math>\alpha</math>, w ocenie lekarza prowadzącego, po <math>\geq 12</math> tygodniach leczenia etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub certolizumabem pegol (lub lekiem biopodobnym) i/lub <math>\geq 14</math> tygodniowym schematem dawkowania (tj. <math>\geq 4</math> dawkami) infliksymabu (lub leku biopodobnego); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę wg liczby zajętych stawów, sprawności fizycznej lub aktywności choroby</li> <li>o nietolerancja leczenia anty-TNF<math>\alpha</math>: etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, certolizumabem pegol lub infliksymabem (lub lekami biopodobnymi) w ocenie lekarza prowadzącego</li> <li>o jeśli nie stwierdzono nietolerancji lub braku korzyści, powód przerwania musi być udokumentowany</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje niebiologiczne DMARD (metotreksat [MTX], sulfasalazynę [SSZ], hydroksychlorochinę [HCQ] lub leflunomid [LEF]), leczenie to powinno się rozpocząć w okresie <math>\geq 3</math> miesiącami, a dawka musi być stabilna w okresie <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i nie powinien wywoływać poważnych toksycznych skutków ubocznych przypisywanych niebiologicznemu DMARD. Jeśli obecnie chory nie stosuje MTX, SSZ lub HCQ, nie powinien otrzymywać tych leków w okresie <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje LEF, nie może go otrzymać w okresie <math>\geq 12</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego środka <ul style="list-style-type: none"> <li>o w przypadku stosowania MTX droga podania i dawka muszą być stabilne; dawka musi wynosić <math>\leq 25</math> mg/tydzień</li> <li>o w przypadku otrzymywania SSZ dawka musi wynosić <math>\leq 3</math> g/dobę</li> <li>o w przypadku otrzymywania HCQ, dawka musi wynosić <math>\leq 400</math> mg/dobę</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak skuteczności lub nietolerancja 1-2 inhibitorów TNF<math>\alpha</math> – nieodpowiednia odpowiedź na nie była zdefiniowana jako obecność aktywnego ŁZS mimo wcześniejszej terapii inhibitorami TNF<math>\alpha</math> i jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>o udokumentowany w historii choroby przez lekarza prowadzącego brak korzyści z terapii 1 lub 2 inhibitorami TNF<math>\alpha</math> po <math>\geq 12</math> tygodniach stosowania etanerceptu, adalimumabu, golimumabu lub pegylowanego certolizumabu (lub jego lekami biopodobnymi) i/lub <math>\geq 14</math>-tygodniowego leczenia (np. <math>\geq 4</math> dawki) infliksymabem (lub jego lekami biopodobnymi); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę liczby stawów, reakcji skórnych, sprawności fizycznej bądź aktywności choroby</li> </ul> </li> </ul>



Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje niebiologiczne DMARD (metotreksat [MTX], sulfasalazynę [SSZ], hydroksychlorochinę [HCQ] lub leflunomid [LEF]), leczenie to powinno się rozpocząć w okresie <math>\geq 3</math> miesiącami, a dawka musi być stabilna w okresie <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i nie powinien wywoływać poważnych toksycznych skutków ubocznych przypisywanych niebiologicznemu DMARD. Jeśli obecnie chory nie stosuje MTX, SSZ lub HCQ, nie powinien otrzymywać tych leków w okresie <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje LEF, nie może go otrzymać w okresie <math>\geq 12</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego środka <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku stosowania MTX drogą podania i dawka muszą być stabilne; dawka musi wynosić <math>\leq 25</math> mg/tydzień</li> <li>○ w przypadku otrzymywania SSZ dawka musi wynosić <math>\leq 3</math> g/dobę</li> <li>○ w przypadku otrzymywania HCQ, dawka musi wynosić <math>\leq 400</math> mg/dobę</li> <li>○ w przypadku otrzymywania LEF dawka musi wynosić <math>\leq 20</math> mg/dobę</li> </ul> </li> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje NLPZ lub inne leki przeciwbólowe na ŁZS, musi przyjmować stałą dawkę przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje NLPZ lub innych leków przeciwbólowych na ŁZS nie może otrzymać NLPZ ani innych leków przeciwbólowych na ŁZS w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje doustne kortykosteroidy w leczeniu ŁZS, musi otrzymywać stałą dawkę równoważną <math>\leq 10</math> mg prednizonu/dobę przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje doustnych kortykosteroidów nie może otrzymywać doustnych kortykosteroidów w ciągu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku otrzymywania LEF dawka musi wynosić <math>\leq 20</math> mg/dobę</li> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje NLPZ lub inne leki przeciwbólowe na ŁZS, musi przyjmować stałą dawkę przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje NLPZ lub innych leków przeciwbólowych na ŁZS nie może otrzymać NLPZ ani innych leków przeciwbólowych na ŁZS w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Jeśli chory obecnie stosuje doustne kortykosteroidy w leczeniu ŁZS, musi otrzymywać stałą dawkę równoważną <math>\leq 10</math> mg prednizonu/dobę przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje doustnych kortykosteroidów nie może otrzymywać doustnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowana w historii choroby przez lekarza prowadzącego nietolerancja leczenia anty-TNF<math>\alpha</math>, w tym na etanercept, adalimumab, golimumab, pegylowany certolizumab lub infliksymab (lub jego leki biopodobne)</li> <li>• Pacjenci mogli kontynuować stabilne wyjściowo dawki metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu, a także doustnych kortykosteroidów, NLPZ/innych leków przeciwbólowych</li> <li>• Celowane DMARDs były zabronione zarówno przed, jak i podczas trwania badania</li> </ul>

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Przed randomizacją u kobieta wymaga się jednozesnego potwierdzenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o braku potencjału rozrodczego, zdefiniowanego jako:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– okres przedmiesiączkowy – stan przedmiesiączkowy to taki, w którym miesiączka jeszcze nie wystąpiła</li> <li>– okres postmenopauzalny – stan pomenopauzalny jest definiowany jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Wysokie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) (&gt; 40 IU/l lub mIU/ml) w zakresie pomenopauzalnym może być wykorzystane do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej, jednak w przypadku braku miesiączki przez 12 miesięcy pojedynczy pomiar FSH jest niewystarczający</li> <li>– poddane trwałej sterylizacji – metody trwałej sterylizacji obejmują histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne procedury zamknięcia/podwiązania jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników</li> </ul> </li> <li>o u osób z potencjałem rozrodczym praktykowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji (o wskaźniku awaryjności &lt; 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu). Przykłady wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych obejmują:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– metody niezależne od użytkownika: wszczepialna</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Przed randomizacją u kobieta wymaga się jednozesnego potwierdzenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o braku potencjału rozrodczego, zdefiniowanego jako:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– okres przedmiesiączkowy – stan przedmiesiączkowy to taki, w którym miesiączka jeszcze nie wystąpiła</li> <li>– okres postmenopauzalny – stan pomenopauzalny jest definiowany jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Wysokie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) (&gt; 40 IU/l lub mIU/ml) w zakresie pomenopauzalnym może być wykorzystane do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej, jednak w przypadku braku miesiączki przez 12 miesięcy pojedynczy pomiar FSH jest niewystarczający</li> <li>– poddane trwałej sterylizacji – metody trwałej sterylizacji obejmują histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne procedury zamknięcia/podwiązania jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników</li> </ul> </li> <li>o u osób z potencjałem rozrodczym praktykowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji (o wskaźniku awaryjności &lt; 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu). Przykłady wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych obejmują:</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 48</li> </ul>

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
<p>antykontracepcja zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnątrzmaciczne; wewnętrzmaciczny system uwalniający hormon; wazektomia u partnera; abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez cały okres ryzyka związanego z badaniem czynnikiem; wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowany i zwyczajowy styl życia podmiotu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metody zależne od użytkownika: dwuskładnikowa (zawierająca estrogen i progestagen) antykontracepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykontracepcja oparta wyłącznie na hormonie progestagenowym związana z hamowaniem owulacji: doustna i do wstrzykiwań <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typowe wskaźniki awaryjności mogą różnić się od podanych, gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo. Stosowanie powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykontracepcyjnych u osób uczestniczących w badaniach klinicznych</li> </ul> </li> <li>• Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykontracepcji przez cały czas trwania badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku (UWAGA: W przypadku zmiany potencjału rozrodczego po rozpoczęciu badania [np. u kobiety przed pierwszą miesiączką] lub zmiany ryzyka zajścia w ciążę [np. kobieta, która nie jest aktywna heteroseksualnie staje się aktywna], kobieta musi rozpocząć wysoce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metody niezależne od użytkownika: wszczepialna antykontracepcja zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnątrzmaciczne; wewnętrzmaciczny system uwalniający hormon; wazektomia u partnera; abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez cały okres ryzyka związanego z badaniem czynnikiem; wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowany i zwyczajowy styl życia podmiotu)</li> <li>- metody zależne od użytkownika: dwuskładnikowa (zawierająca estrogen i progestagen) antykontracepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykontracepcja oparta wyłącznie na hormonie progestagenowym związana z hamowaniem owulacji: doustna i do wstrzykiwań <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typowe wskaźniki awaryjności mogą różnić się od podanych, gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo. Stosowanie powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykontracepcyjnych u osób uczestniczących w badaniach klinicznych</li> </ul> </li> <li>• Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykontracepcji przez cały czas trwania badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku (UWAGA: W przypadku zmiany potencjału rozrodczego po rozpoczęciu badania [np. u kobiety przed pierwszą</li> </ul>		

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>skuteczną metodę antykoncepcji zgodnie z opisem w kryteriach włączenia; jeśli stan rozrodczy jest wątpliwy, należy rozważyć dodatkową ocenę)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>• Kobiety muszą wyrazić zgodę na nieoddawanie komórek rozrodczych (komórek jajowych, oocytów) do celów wspomaganego rozrodu od pierwszego podania badanego leku przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>• Mężczyźni, którzy są aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym i którzy nie przeszli wazektomii muszą wyrazić zgodę na zastosowanie barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatywy [z pianką/żelem/filmem/kremem/czopkiem plemnikobójczym lub stosowania kapturka domacicznego u partnerki, jeśli jest dostępny w ich lokalizacji] lub stosowania wkładki domacicznej u partnerki [nasadka błonę lub szyjkę macicy] oraz piankę/żel/film/krem/czopek plemnikobójczy, jeśli są dostępne dostępne w ich lokalizacji], podczas badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku. Wszyscy mężczyźni muszą również wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia podczas badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>• Spełniają kryteria po badaniu przesiewowym w kierunku gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> <li>o brak utajonej lub aktywnej gruźlicy w wywiadzie przed badaniem przesiewowym. Wyjątek stanowią osoby, które w wywiadzie przebyły utajoną gruźlicę i są obecnie leczone z powodu utajonej gruźlicy, rozpoczną leczenie utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku lub posiadają dokumentację potwierdzającą ukończenie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w ciągu 5 lat przed</li> </ul> </li> </ul>	<p>miesiączką] lub zmiany ryzyka zajścia w ciążę [np. kobieta, która nie jest aktywna heteroseksualnie staje się aktywna], kobieta musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę antykoncepcji zgodnie z opisem w kryteriach włączenia; jeśli stan rozrodczy jest wątpliwy, należy rozważyć dodatkową ocenę)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>• Kobiety muszą wyrazić zgodę na nieoddawanie komórek rozrodczych (komórek jajowych, oocytów) do celów wspomaganego rozrodu od pierwszego podania badanego leku przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>• Mężczyźni, którzy są aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym i którzy nie przeszli wazektomii muszą wyrazić zgodę na zastosowanie barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatywy [z pianką/żelem/filmem/kremem/czopkiem plemnikobójczym lub stosowania kapturka domacicznego u partnerki, jeśli jest dostępny w ich lokalizacji] lub stosowania wkładki domacicznej u partnerki [nasadka błonę lub szyjkę macicy] oraz piankę/żel/film/krem/czopek plemnikobójczy, jeśli są dostępne dostępne w ich lokalizacji], podczas badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku. Wszyscy mężczyźni muszą również wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia podczas badania i przez <math>\geq 12</math> tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>• Spełniają kryteria po badaniu przesiewowym w kierunku gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> <li>o brak utajonej lub aktywnej gruźlicy w wywiadzie przed badaniem przesiewowym. Wyjątek stanowią osoby, które w wywiadzie przebyły utajoną gruźlicę i są obecnie leczone z powodu utajonej gruźlicy, rozpoczną</li> </ul> </li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>pierwszym podaniem badanego leku. Obowiązkiem badacza jest zweryfikowanie adekwatności wcześniejszego leczenia przeciwgruźliczego i dostarczenie odpowiedniej dokumentacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę w wywiadzie lekarskim i/lub badaniu fizykalnym</li> <li>○ brak bliskiego kontaktu w ostatnim czasie z osobą z aktywną gruźlicą lub, jeśli miał taki kontakt, skierowanie do lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy w celu przeprowadzenia dodatkowej oceny i, w uzasadnionych przypadkach, otrzymania odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>○ ujemny wynik testu QuantiFERON®-TB Gold w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku (UWAGA: test QuantiFERON®-TB Gold oraz skórny test tuberkulinowy nie muszą być wykonywane podczas badań przesiewowych u pacjentów z utajoną gruźlicą w wywiadzie i trwającym leczeniem utajonej gruźlicy lub z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej; pacjenci z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej, nie muszą rozpoczynać dodatkowego leczenia utajonej gruźlicy)</li> <li>○ RTG klatki piersiowej (widok przednio-tylny), wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku i opisane przez wykwalifikowanego radiologa, bez dowodów na obecność, aktywną gruźlicę lub przebytą, utajoną gruźlicę</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Zgoda na nieotrzymywanie żywej szczepionki wirusowej lub żywej szczepionki bakteryjnej podczas badania lub w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> </ul>	<p>leczenie utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku lub posiadają dokumentację potwierdzającą ukończenie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w ciągu 5 lat przed pierwszym podaniem badanego leku. Obowiązkiem badacza jest zweryfikowanie adekwatności wcześniejszego leczenia przeciwgruźliczego i dostarczenie odpowiedniej dokumentacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę w wywiadzie lekarskim i/lub badaniu fizykalnym</li> <li>○ brak bliskiego kontaktu w ostatnim czasie z osobą z aktywną gruźlicą lub, jeśli miał taki kontakt, skierowanie do lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy w celu przeprowadzenia dodatkowej oceny i, w uzasadnionych przypadkach, otrzymania odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>○ ujemny wynik testu QuantiFERON®-TB Gold w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku lub nowo zidentyfikowany dodatni wynik takiego testu, w którym aktywna gruźlica została wykluczona, a właściwe leczenie gruźlicy utajonej zostało rozpoczęte przed pierwszym podaniem badanego leku; jeśli w danym kraju test QuantiFERON®-TB Gold nie jest zatwierdzony/zarejestrowany lub próba tuberkulinowa jest wymagana przez lokalne władze zajmujące się sprawami zdrowotnymi, dopuszczano chorych z ujemnym wynikiem skórny testu tuberkulinowego lub nowo zidentyfikowanym dodatnim wynikiem takiego testu, w którym aktywna gruźlica została wykluczona, a właściwe leczenie gruźlicy utajonej zostało rozpoczęte przed pierwszym podaniem badanego leku; w przypadku osób z trwałym wynikiem</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda na nieotrzymywanie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG) podczas badania oraz w ciągu 12 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>Wyniki laboratoryjnych badań przesiewowych w zakresie następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>hemoglobina <math>\geq 8,5</math> g/dl (SI: <math>\geq 85</math> g/l)</li> <li>leukocyty <math>\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 3,5</math> GI/l)</li> <li>neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 1,5</math> GI/l)</li> <li> płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 100</math> GI/l)</li> <li>kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math> mg/dl (SI: <math>\leq 133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>aminotransferaza asparaginia nowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna <math>\leq 1,5 \times</math> GGN dla centralnego laboratorium przeprowadzającego badanie (UWAGA: Jednorazowe powtórzenie tych laboratoryjnych badań przesiewowych jest dozwolone podczas 6-tygodniowej fazy badań przesiewowych, a badacz może uznać pacjenta za kwalifikującego się, jeśli poprzednio nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego mieści się w dopuszczalnym zakresie powtórnego badania w laboratorium centralnym)</li> </ul> </li> <li>Zgoda na unikanie długotrwałego przebywania na słońcu i nieużywanie solarium ani innych źródeł światła ultrafioletowego (UV) od pierwszego podania badanego leku do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku (tydzień 60) (w przypadku pacjentów ze zmianami skórnymi lub z udokumentowaną historią łuszczycy)</li> <li>Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego łżS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 52</li> </ul>	<p>nieokreślonym testu QuantiFERON®-TB Gold dopuszczone było ich włączenie, jeśli została wykluczona aktywna gruźlica, badanie RTG klatki piersiowej nie wskazuje zmian sugerujących gruźlicę (aktywną lub przebytą, utajoną) i u pacjenta nie występują inne dodatkowe czynniki ryzyka pojawienia się gruźlicy, określone przez badacza – musi to zostać zgłoszone do monitora medycznego sponsora oraz odnotowane w dokumentacji chorego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UWAGA: test QuantiFERON®-TB Gold oraz skórnym test tuberkulinowy nie muszą być wykonywane podczas badań przesiewowych u pacjentów z utajoną gruźlicą w wywiadzie i trwającym leczeniem utajonej gruźlicy lub z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej; pacjenci z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej, nie muszą rozpoczynać dodatkowego leczenia utajonej gruźlicy</li> <li>RTG klatki piersiowej (widok przednio-tylny), wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku i opisane przez wykwalifikowanego radiologa, bez dowodów na obecną, aktywną gruźlicę lub przebytą, utajoną gruźlicę</li> </ul>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgoda na nieotrzymywanie żywej szczepionki wirusowej lub żywej szczepionki bakteryjnej podczas badania lub w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>Zgoda na nieotrzymywanie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG) podczas badania oraz w ciągu 12 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole</li> <li>• Podpisanie formularza świadomej zgody (ICF/eICF) wskazującego, że chory rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz wyraża chęć udziału w badaniu</li> </ul> <p>Podpisanie oddzielnego ICF, jeśli chory zgadza się dostarczyć opcjonalną próbkę DNA do badań (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy). Odmowa wyrażenia zgody na opcjonalną próbkę badawczą DNA nie wyklucza uczestnika z udziału w badaniu</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki laboratoryjnych badań przesiewowych w zakresie następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina <math>\geq 8,5</math> g/dl (SI: <math>\geq 85</math> g/l)</li> <li>o leukocyty <math>\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 3,5</math> GI/l)</li> <li>o neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 1,5</math> GI/l)</li> <li>o płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (SI: <math>\geq 100</math> GI/l)</li> <li>o kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math> mg/dl (SI: <math>\leq 133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>o aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna <math>\leq 1,5 \times</math> GGN dla centralnego laboratorium przeprowadzającego badanie (UWAGA: Jednorazowe powtórzenie tych laboratoryjnych badań przesiewowych jest dozwolone podczas 6-tygodniowej fazy badań przesiewowych, a badacz może uznać pacjenta za kwalifikującego się, jeśli poprzednio nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego mieści się w dopuszczalnym zakresie powtórzenia badania w laboratorium centralnym)</li> </ul> </li> <li>• Zgoda na unikanie długotrwałego przebywania na słońcu i nieużywanie solarium ani innych źródeł światła ultrafioletowego (UV) od pierwszego podania badanego leku do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku (tydzień 60) (w przypadku pacjentów ze zmianami skórnymi lub z udokumentowaną historią łuszczycy)</li> <li>• Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 52</li> <li>• Chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podpisanie formularza świadomej zgody (ICF/eICF) wskazującego, że chory rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz wyraża chęć udziału w badaniu</li> <li>• Podpisanie oddzielnego ICF, jeśli chory zgadza się dostarczyć opcjonalną próbkę DNA do badań (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy). Odmowa wyrażenia zgody na opcjonalną próbkę badawczą DNA nie wyklucza uczestnika z udziału w badaniu</li> </ul>	
	<b>Kryteria wykluczenia</b>		
Kryteria związane z jednostką chorobową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</li> <li>• Łuszczyca inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczyca kropelkowata lub łuszczyca krostkowa)</li> <li>• Łuszczyca polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu <math>\beta</math>-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</li> <li>• Łuszczyca inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczyca kropelkowata lub łuszczyca krostkowa)</li> <li>• Łuszczyca polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu <math>\beta</math>-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</li> </ul>
Kryteria związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy z niestabilnymi myślami samobójczymi lub zachowaniami samobójczymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, które można zdefiniować zgodnie z eC-SSRS (<i>electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>) podczas skryningu <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ myśli samobójcze na poziomie 4: Jakiś zamiar działania, brak planu, lub</li> <li>◦ myśli samobójcze na poziomie 5: konkretny plan i zamiar, lub</li> <li>◦ dowolne z następujących zachowań samobójczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– rzeczywiste próby samobójcze</li> <li>– przerywane próby</li> <li>– zakończone próby</li> <li>– działania przygotowawcze</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy z niestabilnymi myślami samobójczymi lub zachowaniami samobójczymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, które można zdefiniować zgodnie z eC-SSRS (<i>electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>) podczas skryningu <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ myśli samobójcze na poziomie 4: Jakiś zamiar działania, brak planu, lub</li> <li>◦ myśli samobójcze na poziomie 5: konkretny plan i zamiar, lub</li> <li>◦ dowolne z następujących zachowań samobójczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– rzeczywiste próby samobójcze</li> <li>– przerywane próby</li> <li>– zakończone próby</li> <li>– działania przygotowawcze</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywna gruźlica</li> </ul>



Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	o oraz jest oceniony jako zagrożony samobójstwem przez badacza na podstawie oceny przeprowadzonej przez specjalistę ds. zdrowia psychicznego. Ostateczna decyzja o wykluczeniu przedmiotu zostanie podjęta na podstawie wyroku śledczego	o oraz jest oceniony jako zagrożony samobójstwem przez badacza na podstawie oceny przeprowadzonej przez specjalistę ds. zdrowia psychicznego. Ostateczna decyzja o wykluczeniu przedmiotu zostanie podjęta na podstawie wyroku śledczego	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowane oznaki lub objawy obecnie lub w wywiadzie ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych zaburzeń nerkowych, wątrobowych, sercowych, naczyniowych, płucnych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, neurologicznych, hematologicznych, reumatologicznych (z wyjątkiem ŁZS), psychiatrycznych, moczowo-płciowych lub metabolicznych</li> <li>• Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, definiowana jako niedawne pogorszenie stanu klinicznego (np. niestabilna dusznica bolesna, szybkie migotanie przedsionków lub przemijający napad niedokrwienny) w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem lub hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Trwający nowotwór złośliwy lub przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, który był odpowiednio leczony bez dowodów nawrotu choroby przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>, który był leczony bez objawów nawrotu przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku)</li> <li>• Choroba limfoproliferacyjna, w tym chłoniak, w wywiadzie; gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu w wywiadzie; lub oznaki i objawy sugerujące możliwą chorobę limfoproliferacyjną, tj. powiększenie węzłów chłonnych lub powiększenie śledziony</li> <li>• Przebycie przewlekłej lub nawracającej choroby zakaźnej, w tym między innymi przewlekłego zakażenia nerek, przewlekłych zakażeń klatki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowane oznaki lub objawy obecnie lub w wywiadzie ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych zaburzeń nerkowych, wątrobowych, sercowych, naczyniowych, płucnych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, neurologicznych, hematologicznych, reumatologicznych (z wyjątkiem ŁZS), psychiatrycznych, moczowo-płciowych lub metabolicznych</li> <li>• Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, definiowana jako niedawne pogorszenie stanu klinicznego (np. niestabilna dusznica bolesna, szybkie migotanie przedsionków lub przemijający napad niedokrwienny) w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem lub hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Trwający nowotwór złośliwy lub przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, który był odpowiednio leczony bez dowodów nawrotu choroby przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>, który był leczony bez objawów nawrotu przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku)</li> <li>• Choroba limfoproliferacyjna, w tym chłoniak, w wywiadzie; gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu w wywiadzie; lub oznaki i objawy sugerujące możliwą chorobę limfoproliferacyjną, tj. powiększenie węzłów chłonnych lub powiększenie śledziony</li> <li>• Przebycie przewlekłej lub nawracającej choroby zakaźnej, w tym</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli), nawracających zakażeń dróg moczowych (np. nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek lub przewlekłe nieustępujące zapalenie pęcherza moczowego), infekcji grzybiczych (np. kandydoza śluzówkowo-skórna) lub stwierdzenie otwartych, drenujących lub zakażonych ran lub owrzodzenia skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczepienie narządu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki &gt; 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku)</li> <li>• Zakażenie protezy stawu w wywiadzie lub otrzymywanie w dowolnym okresie antybiotyków z powodu podejrzenia zakażenia protezy stawu, jeśli ta proteza nie została usunięta lub wymieniona</li> <li>• Poważne zakażenie, trwające lub w wywiadzie (np. posocznica, zapalenie płuc lub odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub hospitalizacja lub konieczność dożylnego podania antybiotyków z powodu zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Zakażenie półpaścem, trwające lub w wywiadzie, w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Czynne zakażenie ziarniniakowe, w tym histoplazmoza lub kokcydioidomikoza w wywiadzie (należy porównać z kryteriami włączenia, aby uzyskać informacje dotyczące kwalifikacji chorych z utajoną gruźlicą w wywiadzie)</li> <li>• Przebycie kiedykolwiek zakażenia prątkami niegruźliczymi lub zakażenia oportunistycznego (np. cytomegalowirusem, pneumocystoza, aspergiloza)</li> <li>• Zakażenie HIV (dodatni wynik serologiczny dla przeciwciała HIV)</li> <li>• Dodatni wynik na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w trakcie skryningu</li> <li>• Seropozytywność w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas skryningu, chyba że u pacjenta stwierdzono 2 ujemne wyniki badania</li> </ul>	<p>między innymi przewlekłego zakażenia nerek, przewlekłych zakażeń klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli), nawracających zakażeń dróg moczowych (np. nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek lub przewlekłe nieustępujące zapalenie pęcherza moczowego), infekcji grzybiczych (np. kandydoza śluzówkowo-skórna) lub stwierdzenie otwartych, drenujących lub zakażonych ran lub owrzodzenia skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczepienie narządu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki &gt; 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku)</li> <li>• Zakażenie protezy stawu w wywiadzie lub otrzymywanie w dowolnym okresie antybiotyków z powodu podejrzenia zakażenia protezy stawu, jeśli ta proteza nie została usunięta lub wymieniona</li> <li>• Poważne zakażenie, trwające lub w wywiadzie (np. posocznica, zapalenie płuc lub odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub hospitalizacja lub konieczność dożylnego podania antybiotyków z powodu zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Zakażenie półpaścem, trwające lub w wywiadzie, w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem</li> <li>• Czynne zakażenie ziarniniakowe, w tym histoplazmoza lub kokcydioidomikoza w wywiadzie (należy porównać z kryteriami włączenia, aby uzyskać informacje dotyczące kwalifikacji chorych z utajoną gruźlicą w wywiadzie)</li> <li>• Przebycie kiedykolwiek zakażenia prątkami niegruźliczymi lub zakażenia oportunistycznego (np. cytomegalowirusem, pneumocystoza, aspergiloza)</li> <li>• Zakażenie HIV (dodatni wynik serologiczny dla przeciwciała HIV)</li> <li>• Dodatni wynik na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w trakcie skryningu</li> <li>• Seropozytywność w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV w odstępie co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem i trzeci ujemny wynik badania HCV RNA podczas skryningu</p>	<p>skryningu, chyba że u pacjenta stwierdzono 2 ujemne wyniki badania kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV w odstępie co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem i trzeci ujemny wynik badania HCV RNA podczas skryningu</p>	
Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie <math>\geq 2</math> leków anty-TNF<math>\alpha</math> w dowolnym momencie</li> <li>• Stosowanie leków anty-TNF<math>\alpha</math> w następujących okresach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ infliksymab (lub jego leki biopodobne) lub golimumab (dożylnie) w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>○ golimumab (podskórnie), adalimumab (lub jego leki biopodobne) lub certolizumab pegol w ciągu 6 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>○ etanercept (lub jego leki biopodobne) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> </ul> </li> <li>• Wcześniejsze leczenie guselkumabem</li> <li>• Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (inne niż leki anty-TNF<math>\alpha</math>), w tym między innymi ustekinumab, abatacept, sekukinumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab lub inne leczenie biologiczne oceniane w badaniach klinicznych</li> <li>• Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernoty-nibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK)</li> <li>• Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopu-ryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Wcześniejsze leczenie niebiologicznymi DMARDs (innymi niż MTX, SSZ, HCQ, LEF), w tym między innymi chlorochiną, preparatami złota i</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (w tym m.in.: guselkumab, ustekinumab, sekukinumab [AIN457], leki anty-TNF<math>\alpha</math> [takie jak adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab podskórnie lub dożylnie, certolizumab pegol i ich leki biopodobne], tildrakizumab [MK3222], iksekizumab [LY2439821], brodalumab [AMG827], risankizumab [BL655066] oraz inne leki w trakcie badań, stosowane w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy)</li> <li>• Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernoty-nibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK)</li> <li>• Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopu-ryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Wcześniejsze leczenie niebiologicznymi DMARDs (innymi niż MTX, SSZ, HCQ, LEF), w tym m.in. chlorochiną, preparatami złota i penicylaminą w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Obecne leczenie <math>\geq 2</math> z dozwolonymi niebiologicznymi DMARDs</li> <li>• Otrzymywanie apremilastu w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie fototerapii lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leku/leczenia, które może wpływać na ocenę łuszczycy (w tym m.in. retinoidów, 1,25-dihydroksywitaminy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie <math>\geq 2</math> leków anty-TNF<math>\alpha</math> w dowolnym momencie</li> <li>• Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (inne niż leki anty-TNF<math>\alpha</math>), w tym między innymi ustekinumab, abatacept, sekukinumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab lub inne leczenie biologiczne oceniane w badaniach klinicznych</li> <li>• Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernoty-nibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK)</li> <li>• Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopu-ryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> </ul>

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>penicylaminą w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecne leczenie <math>\geq 2</math> z dozwolonymi niebiologicznymi DMARDs</li> <li>• Otrzymywanie apremilastu w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie fototerapii lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leku/leczenia, które może wpływać na ocenę tłuszczycy (w tym m.in. retinoidów, 1,25-dihydroksywitaminy D3 i jej analogów, psoralenów, pochodnych kwasu fumarowego, z wyjątkiem dozwolonych zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania badanego leku)</li> <li>• Stosowanie miejscowych leków/zabiegów, które mogą wpływać na ocenę tłuszczycy (w tym m.in. miejscowych lub doogniskowych wstrzyknięć kortykosteroidów, antraliny, kalcyotroprienu, miejscowych pochodnych witaminy D, retinoidów, tazarotenu, metoksalenu, trimetylopsoralenu, pimekrolimusu, takrolimusu lub miejscowo stosowanych tradycyjnych leków medycyny tajwańskiej, koreańskiej lub chińskiej) w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie kortykosteroidów nadtwardówkowo, dostawowo, domięśniowo lub dożylnie, w tym hormonu adrenokortykotropowego w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie litu w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie eksperymentalnego przeciwciała lub terapii biologicznej (inne niż anti-TNF<math>\alpha</math> opisaną w kryteriach wykluczenia 3) lub otrzymanie innej eksperymentalnej terapii, w tym ocenianych w badaniach wyrobów medycznych w ciągu 90 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku lub włączenie do innego badania</li> </ul>	<p>D3 i jej analogów, psoralenów, pochodnych kwasu fumarowego, z wyjątkiem dozwolonych zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania badanego leku)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie miejscowych leków/zabiegów, które mogą wpływać na ocenę tłuszczycy (w tym m.in. miejscowych lub doogniskowych wstrzyknięć kortykosteroidów, antraliny, kalcyotroprienu, miejscowych pochodnych witaminy D, retinoidów, tazarotenu, metoksalenu, trimetylopsoralenu, pimekrolimusu, takrolimusu lub miejscowo stosowanych tradycyjnych leków medycyny tajwańskiej, koreańskiej lub chińskiej) w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie kortykosteroidów nadtwardówkowo, dostawowo, domięśniowo lub dożylnie, w tym hormonu adrenokortykotropowego w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie litu w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku</li> <li>• Otrzymywanie eksperymentalnego przeciwciała lub terapii biologicznej (inne niż anti-TNF<math>\alpha</math> opisaną w kryteriach wykluczenia 3) lub otrzymanie innej eksperymentalnej terapii, w tym ocenianych w badaniach wyrobów medycznych w ciągu 90 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku lub włączenie do innego badania klinicznego oceniającego inny eksperymentalny lek lub procedurę</li> <li>• Otrzymywanie lub oczekiwanie na podanie żywej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>• Szczepienie BCG w ciągu 12 miesięcy od skryningu</li> </ul>	

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS*
	<p>klinicznego oceniającego inny eksperymentalny lek lub procedurę</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Otrzymywanie lub oczekiwanie na podanie żywej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>Szczepienie BCG w ciągu 12 miesięcy od skryningu</li> <li>Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego (np. wymagającego znieczulenia ogólnego i hospitalizacji) w ciągu 8 tygodni przed skryningiem lub niezakończenie pełnej rekonwalescencji po takiej operacji lub zaplanowaną zabieg tego typu w trakcie trwania badania (UWAGA: Uczestnikami mogą być osoby z planowanymi zabiegami chirurgicznymi, które mają być przeprowadzone w znieczuleniu miejscowym)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego (np. wymagającego znieczulenia ogólnego i hospitalizacji) w ciągu 8 tygodni przed skryningiem lub niezakończenie pełnej rekonwalescencji po takiej operacji lub zaplanowaną zabieg tego typu w trakcie trwania badania (UWAGA: Uczestnikami mogą być osoby z planowanymi zabiegami chirurgicznymi, które mają być przeprowadzone w znieczuleniu miejscowym)</li> </ul>	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża (dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet) w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>Znana nietolerancja lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki biologiczne lub znane alergię lub klinicznie istotne reakcje na białka mysie, chimeryczne lub ludzkie, przeciwciała monoklonalne lub fragmenty przeciwciał</li> <li>Stwierdzone alergię, nadwrażliwość lub nietolerancja na guselkumab lub substancje pomocnicze</li> <li>RTG klatki piersiowej wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku, który wykazuje nieprawidłowości sugerujące nowotwór złośliwy, poważną chorobę sercowo-naczyniową lub płucną lub trwające aktywne zakażenie, w tym gruźlicę</li> <li>Uzależnienie (od narkotyków lub alkoholu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>Brak zdolności lub chęci do poddania się wielokrotnym wkłuciom z powodu złej tolerancji lub braku łatwego dostępu do żył</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża (dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet) w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>Znana nietolerancja lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki biologiczne lub znane alergię lub klinicznie istotne reakcje na białka mysie, chimeryczne lub ludzkie, przeciwciała monoklonalne lub fragmenty przeciwciał</li> <li>Stwierdzone alergię, nadwrażliwość lub nietolerancja na guselkumab lub substancje pomocnicze</li> <li>RTG klatki piersiowej wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku, który wykazuje nieprawidłowości sugerujące nowotwór złośliwy, poważną chorobę sercowo-naczyniową lub płucną lub trwające aktywne zakażenie, w tym gruźlicę</li> <li>Uzależnienie (od narkotyków lub alkoholu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku</li> <li>Brak zdolności lub chęci do poddania się wielokrotnym wkłuciom z</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>

Rodzaj kryteriów	Kryteria selekcji		
	<i>DISCOVER-1</i>	<i>DISCOVER-2</i>	<i>COSMOS*</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszkanie w ośrodkach na podstawie orzeczenia sądu lub nakazu sądu</li> <li>W opinii badacza istnieją przesłanki sprawiające, że uczestnictwo w badaniu nie będzie leżało w najlepszym interesie chorego (np. zagrazi dobremu samopoczuciu uczestnika) lub które mogłyby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić ocenę określoną w protokole</li> <li>Zatrudnienie przez badacza lub ośrodek badawczy i bezpośrednie zaangażowanie w badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także bycie członkiem rodziny pracowników lub badacza</li> <li>Zatrudnienie przez sponsora badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>powodu złej tolerancji lub braku łatwego dostępu do żył</li> <li>Zamieszkanie w ośrodkach na podstawie orzeczenia sądu lub nakazu sądu</li> <li>W opinii badacza istnieją przesłanki sprawiające, że uczestnictwo w badaniu nie będzie leżało w najlepszym interesie chorego (np. zagrazi dobremu samopoczuciu uczestnika) lub które mogłyby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić ocenę określoną w protokole</li> <li>Zatrudnienie przez badacza lub ośrodek badawczy i bezpośrednie zaangażowanie w badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także bycie członkiem rodziny pracowników lub badacza</li> <li>Zatrudnienie przez sponsora badania</li> </ul>	

\* bardziej szczegółowe kryteria włączenia/wykluczenia niż w publikacji *Coates 2021c* odnaleziono na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowych charakterystyk pacjentów uczestniczących w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*. Autorzy analizowanych prób wskazali, że ogółem wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między wyodrębnionymi podgrupami, z wyjątkiem kilku różnic numerycznych (w badaniu *DISCOVER-2* sprecyzowano, że chodzi o liczbę mężczyzn, ciężkość łuszczycy ocenianej wg PASI oraz obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz zapalenia palców, a w próbie *COSMOS* podano, że dotyczy to na przykład wyższego odsetka kobiet i niższej masy ciała w grupie GUS, a także większą liczbą stawów tkliwych czy też zajęciem skóry w tej grupie). Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 373 chorych w grupie GUS 100 Q4W, 564 pacjentów w grupie GUS 100 Q8W i 468 chorych w grupie PBO.

Średni wiek analizowanych pacjentów mieścił się w badaniach w zakresie 44,9-49,0 lat. Odsetek mężczyzn i kobiet oscylował w okolicach 50%, a średnia masa ciała była bliska 85 kg, z wyjątkiem grupy PBO z badania *COSMOS*, gdzie wyniosła 92 kg. Większość pacjentów była rasy białej (89-98%, badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*). Średni czas trwania choroby był najdłuższy w próbie *COSMOS* i wynosił 8,3 lat

w grupie GUS 100 Q8W i 8,7 lat w grupie PBO, z kolei w badaniu *DISCOVER-1* był nieco krótszy, ale dłuższy niż w próbie *DISCOVER-2* i wynosił odpowiednio 6,4-7,2 i 5,1-5,8 lat w zależności od grupy. Większe w badaniach *DISCOVER-2* i *COSMOS* były także mediana stężenia CRP, odpowiednio 1,2-1,3 i 1,2 w obu grupach vs 0,6-0,8, średnia powierzchnia ciała zajęte przez zmiany tłuszczycowe, odpowiednio 17,1-18,2% i 13,4-17,9% vs 12,0-15,0%, jak i średnia punktacja PASI, odpowiednio 9,3-10,8 i 9,2-11,7 vs 7,7-9,5. Z kolei średnia liczba stawów obrzękniętych i stawów tkliwych mieściła się odpowiednio w zakresie 8,6-12,3 i 17,7-22,4 w zależności od grupy. Porównywalna w analizowanych badaniach była średnia ocena bólu przez pacjenta, jak i średnia ogólna ocena stanu przez chorego (obie wg VAS) i mieściła się w zakresie odpowiednio 5,8-6,5 i 6,1-6,5. Z kolei średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza mieściła się w przedziale 6,2-6,9. Średnia punktacja HAQ-DI wynosiła 1,1-1,3. Odsetek chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w zależności od badania i grupy mieścił się w zakresie 57-72%, a z zapaleniem palców 30-49%. W badaniu *DISCOVER-2* wcześniejsza terapii anty-TNF $\alpha$  nie była dopuszczona, w próbie *DISCOVER-1* takie leczenie stosowało około 30% pacjentów, natomiast w badaniu *COSMOS* anty-TNF $\alpha$  otrzymali wszyscy chorzy. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej DMARDs był porównywalny między badaniami *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* – mieścił się w zakresie 60-70%; w badaniu *DISCOVER-2* więcej chorych stosowało wcześniejsze doustne kortykosteroidy, jak i NLPZ, odpowiednio 19-20% vs 13-16% i 67-70% vs 54-61%. We wszystkich próbach MTX stosował wcześniej podobny odsetek pacjentów (53-65%).

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Kryterium	<i>DISCOVER-1</i>			<i>DISCOVER-2</i>			<i>COSMOS</i>	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
Średni wiek (SD) [lata]	47,4 (11,6)	48,9 (11,5)	49,0 (11,1)	45,9 (11,5)	44,9 (11,9)	46,3 (11,7)	49 (12)	49 (12)
Liczba mężczyzn (%)	66 (52%)	68 (54%)	61 (48%)	142 (58%)	129 (52%)	117 (48%)	86 (46%)	52 (54%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	86,7 (17,7)	86,3 (20,0)	85,2 (18,8)	85,8 (19,5)	83,0 (19,3)	84,0 (19,7)	84 (17)	92 (23)
Średni czas trwania choroby (SD) [kg]	6,6 (6,3)	6,4 (5,9)	7,2 (7,6)	5,5 (5,9)	5,1 (5,5)	5,8 (5,6)	8,3 (7,8)	8,7 (7,2)
Średnia liczba stawów obrzękniętych (0-66) (SD)	8,6 (5,8)	10,9 (9,3)	10,1 (7,1)	12,9 (7,8)	11,7 (6,8)	12,3 (6,9)	10 (7)	9 (6)
Średnia liczba stawów tkliwych (0-68) (SD)	17,7 (13,1)	20,2 (14,5)	19,8 (14,4)	22,4 (13,5)	19,8 (11,9)	21,6 (13,1)	21 (13)	18 (11)
Średnia ocena bólu przez pacjenta wg	5,9 (2,0)	6,0 (2,1)	5,8 (2,2)	6,2 (2,0)	6,3 (2,0)	6,3 (1,8)	6,5 (1,9)	6,0 (1,8)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
VAS (SD) [0-10 cm]								
Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg VAS – zapalenie stawów (SD) [0-10 cm]	6,1 (2,0)	6,5 (2,0)	6,1 (2,2)	6,4 (1,9)	6,5 (1,9)	6,5 (1,9)	6,5 (1,7)	6,2 (1,7)
Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza wg VAS (SD) [0-10 cm]	6,2 (1,6)	6,2 (1,7)	6,3 (1,7)	6,6 (1,5)	6,6 (1,6)	6,6 (1,5)	6,9 (1,5)	6,4 (1,7)
Średnia punktacja HAQ-DI (0-3) (SD)	1,1 (0,6)	1,2 (0,6)	1,1 (0,6)	1,2 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6), N = 188	1,2 (0,6)
Mediana stężenia	0,6 (0,3; 1,3)	0,7 (0,4; 1,9)	0,8 (0,3; 1,5)	1,2 (0,6; 2,3)	1,3 (0,7; 2,5)	1,2 (0,5; 2,6)	1,2 (2,0), N = 188	1,2 (2,5)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
CRP (IQR) [mg/dl]								
Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe (0-100%) (SD)	15,0% (18,0)	13,1% (18,0)	12,0% (16,0)	18,2% (20,0)	17,0% (21,0)	17,1% (20,0)	17,9% (21,5)	13,4% (17,7)
Liczba chorych z ogólną oceną stanu pacjenta przez badacza 3 lub 4 (%)	62 (48%)	57 (45%)	43 (34%)	117 (48%)	108 (44%)	115 (47%)	bd.	bd.
Średnia punktacja PASI (0-72) (SD)	9,5 (10,1)	8,4 (9,8)	7,7 (8,8)	10,8 (11,7)	9,7 (11,7)	9,3 (9,8)	11,7 (11,9)	9,2 (9,4)
Średnia punktacja vdHS zmodyfikowana dla ŁZS (0-528) (SD)	bd.	bd.	bd.	27,2 (42,2)	23,0 (37,8)	23,8 (37,8)	bd.	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
Liczba pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (%)	73 (57%)	72 (57%)	77 (61%)	170 (69%)	158 (64%)	178 (72%)	126 (67%)	64 (67%)
Średni wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgnistych (1-6) (SD)^	3,0 (1,5)	2,7 (1,6)	2,8 (1,6)	3,0 (1,7)	2,6 (1,5)	2,8 (1,6)	2,9 (1,5)	2,7 (1,5)
Liczba pacjentów z zapaleniem palców (%)	38 (30%)	49 (39%)	55 (44%)	121 (49%)	111 (45%)	99 (40%)	67 (36%)	36 (38%)
Średni wskaźnik zapalenia palców (1-60) (SD)#	9,4 (12,5)	8,2 (10,0)	6,6 (7,4)	8,6 (9,6)	8,0 (9,6)	8,4 (9,3)	6,7 (6,5)	7,4 (8,3)
Średnia punktacja składowej fizycznej SF-36 (SD)	35,9 (8,3)	34,1 (7,6)	33,8 (8,5)	33,3 (7,1)	32,6 (7,9)	32,4 (7,0)	33,0 (7,0), N = 188	33,9 (7,7)
Średnia punktacja składowej	46,5 (9,8)	47,0 (11,1)	48,7 (9,6)	48,4 (11,0)	47,4 (10,8)	47,2 (12,0)	47,1 (12,1), N = 188	46,1 (11,5)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
psychicznej SF-36 (SD)								
Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem anty-TNFα (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 38 (30%)</li> <li>▪ 1 lek: 33 (26%)</li> <li>▪ 2 leki: 5 (4%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 17 (13%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 38 (30%)</li> <li>▪ 1 lek: 33 (26%)</li> <li>▪ 2 leki: 5 (4%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 17 (13%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 38 (30%)</li> <li>▪ 1 lek: 33 (26%)</li> <li>▪ 2 leki: 5 (4%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 17 (13%)</li> </ul>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 189 (100%)</li> <li>▪ 1 lek: 167 (88%)</li> <li>▪ 2 leki: 22 (12%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 96 (100%)</li> <li>▪ 1 lek: 85 (89%)</li> <li>▪ 2 leki: 11 (11%)</li> </ul>
Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem apremilastem (%)	2 (2%)	6 (5%)	4 (3%)	5 (2%)	4 (2%)	4 (2%)	bd.	bd.
Liczba pacjentów wyjściowo stosujących inne leki (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 82 (64%)</li> <li>– MTX: 72 (56%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,6 (4,1)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 16 (13%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 83 (65%)</li> <li>– MTX: 68 (54%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 16,7 (5,4)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 18 (14%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 82 (65%)</li> <li>– MTX: 71 (56%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,9 (4,5)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 20 (16%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 170 (69%)</li> <li>– MTX: 146 (60%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,6 (5,0)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy w terapii ŁZS: 46 (19%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 170 (69%)</li> <li>– MTX: 141 (57%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,3 (5,2)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 50 (20%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 172 (70%)</li> <li>– MTX: 156 (63%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,2 (4,6)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 49 (20%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MTX: 105 (56%)</li> <li>▪ MTX: 51 (53%)</li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1			DISCOVER-2			COSMOS	
	GUS 100 Q4W, N = 128	GUS 100 Q8W, N = 127	PBO, N = 126	GUS 100 Q4W, N = 245	GUS 100 Q8W, N = 248	PBO, N = 246	GUS 100 Q8W, N = 189	PBO, N = 96
	[mg/dzień]: 6,4 (2,2) ▪ NLPZ: 69 (54%)	[mg/dzień]: 6,0 (1,9) ▪ NLPZ: 71 (56%)	[mg/dzień]: 6,4 (2,4) ▪ NLPZ: 77 (61%)	[mg/dzień]: 7,0 (2,4) ▪ NLPZ: 171 (70%)	[mg/dzień]: 6,8 (2,5) ▪ NLPZ: 165 (67%)	[mg/dzień]: 7,8 (2,5) ▪ NLPZ: 168 (68%)		
<b>Rasa, n (%)</b>								
Biała	121 (95%)	116 (91%)	112 (89%)	242 (99%)	240 (97%)	242 (98%)	bd.	bd.
Inna <sup>^</sup>	7 (5%)	11 (9%)	14 (11%)	3 (1%)	8 (3%)	4 (2%)	bd.	bd.

# odpowiednio dane były dostępne w badaniu DISCOVER-1 dla 38, 49 i 55 pacjentów, a w próbie DISCOVER-2 dla 121, 111 i 99 chorych;

<sup>^</sup> odpowiednio dane były dostępne w badaniu DISCOVER-1 dla 73, 72 i 77 pacjentów, a w próbie DISCOVER-2 dla 166, 157 i 175 chorych;

<sup>^^</sup> w próbie DISCOVER-1 składała się z rdzennych Hawajczyków i innych mieszkańców Wysp Pacyficznych (1 chory w grupie GUS 100 Q8W), chorych z brakiem danych (2 pacjentów w grupie PBO) i pacjentów rasy azjatyckiej (wszyscy pozostali), a w badaniu DISCOVER-2 azjatycka.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

5.2.3 Zgodność populacji badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

[Redacted content]

---

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego z kryteriami włączenia do badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (ocena wiarygodności zewnętrznej).

Kryterium		<i>DISCOVER-1</i>	<i>DISCOVER-2</i>	<i>COSMOS</i>	Komentarz
Jednostka chorobowa		<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li>Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe w zależności od grupy mieściła się w przedziale 12,0-15,0%, co oznacza ciężką łuszczycę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li>Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe w zależności od grupy mieściła się w przedziale 17,0-18,2%, co oznacza ciężką łuszczycę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li>Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe w zależności od grupy mieściła się w przedziale 13,4-17,9%, co oznacza ciężką łuszczycę</li> </ul>	KRYTERIA ZGODNE
Status choroby		<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP <math>\geq 0,3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 5</math> tkliwych stawów (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</li> </ul>	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Kryterium	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS	Komentarz
[REDACTED]	mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu)	badania oraz CRP $\geq 0,3$ mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza (SD) wynosiła: 6,9 (1,5) w grupie GUS 100 Q8W i 6,4 (1,7) w grupie PBO</li> <li>Średnie BSA (SD) wynosiło: 17,9% (21,5%) w grupie GUS 100 Q8W i 13,4% (17,7%) w grupie PBO</li> <li>Średnia punktacja PASI (SD) wynosiła 11,7 (11,9) w grupie GUS 100 Q8W i 9,2 (9,4) w grupie PBO</li> <li><math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> </ul>	
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza (SD) wynosiła: 6,2 (1,6) w grupie GUS 100 Q4W, 6,2 (1,7) w grupie GUS 100 Q8W i 6,3 (1,7) w grupie PBO</li> <li>Średnie BSA (SD) wynosiło: 15,0% (18,0%) w grupie GUS 100 Q4W, 13,1% (18,0%) w grupie GUS 100 Q8W i 12,0% (6,0%) w grupie PBO</li> <li>Średnia punktacja PASI (SD) wynosiła 9,5 (10,1) w grupie GUS 100 Q4W, 8,4 (9,8) w grupie GUS 100 Q8W i 7,7 (8,8) w grupie PBO</li> <li><math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza (SD) wynosiła: 6,6 (1,5) w grupie GUS 100 Q4W, 6,6 (1,6) w grupie GUS 100 Q8W i 6,6 (1,5) w grupie PBO</li> <li>Średnie BSA (SD) wynosiło: 18,2% (20,0%) w grupie GUS 100 Q4W, 17,0% (21,0%) w grupie GUS 100 Q8W i 17,1% (20,0%) w grupie PBO</li> <li>Średnia punktacja PASI (SD) wynosiła 10,8 (11,7) w grupie GUS 100 Q4W, 9,7 (11,7) w grupie PBO</li> </ul>		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS	Komentarz
[REDACTED]	wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające ( <i>arthritis mutilans</i> ), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>grupie GUS 100 Q8W i 9,3 (9,8) w grupie PBO</li> <li>≥ 1 podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów (potwierdzenie zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego powinno być wykonane w trakcie skryningu za pomocą miejscowego prześwietlenia miednicy [pojedynczy widok przednio-tylny], chyba, że wykonano zdjęcie rentgenowskie miednicy lub stawu krzyżowo-biodrowego bądź rezonans magnetyczny miednicy)</li> </ul>		
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>W publikacji <i>Mease 2021</i> przedstawiono analizę w podgrupie pacjentów z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>, u których występowała zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych (<i>sacroiliitis</i>), dla których łącznie średnia wartość wyjściowa skali BASDAI wynosiła 6,5 (SD: 1,7), średnia wartość oceny bólu kręgosłupa 6,6 (SD: 2,1), natomiast średnia wartość wyjściowa skali ASDAS wynosiła 3,9 (0,9) (stanowili oni 28% chorych uwzględnionych w próbach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W publikacji <i>Mease 2021</i> przedstawiono analizę w podgrupie pacjentów z badań</li> </ul>		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium		DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS	Komentarz
			DISCOVER-1 i DISCOVER-2, u których występowała zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych ( <i>sacroiliitis</i> ), dla których łącznie średnia wartość wyjściowa skali BASDAI wynosiła 6,5 (SD: 1,7), średnia wartość oceny bólu kręgosłupa 6,6 (SD: 2,1), natomiast średnia wartość wyjściowa skali ASDAS wynosiła 3,9 (0,9) (stanowili oni 28% chorych uwzględnionych w próbach DISCOVER-1 i DISCOVER-2)		
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie niebiologicznego DMARD przez</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak skuteczności lub nietolerancja 1-2 inhibitorów TNF<math>\alpha</math> – nieodpowiednia odpowiedź na nie była zdefiniowana jako obecność aktywnego ŁZS mimo wcześniejszej terapii inhibitorami TNF<math>\alpha</math> i jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowany w historii choroby przez lekarza prowadzącego brak korzyści z terapii 1</li> </ul> </li> </ul>	<b>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</b>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS	Komentarz
	<p>≥3 miesiące lub objawy nietolerancji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji</li> <li>○ terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji</li> <li>▪ chorzy po leczeniu biologicznym (około 30% otrzymało inhibitory TNFα)</li> </ul>	<p>niebiologicznego DMARD przez ≥3 miesiące lub objawy nietolerancji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji</li> <li>▪ terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji</li> </ul>	<p>lub 2 inhibitorami TNFα po ≥ 12 tygodniach stosowania etanerceptu, adalimumabu, golimumabu lub pegylowanego certolizumabu (lub jego lekami biopodobnymi) i/lub ≥ 14-tygodniowego leczenia (np. ≥ 4 dawki) infliksymabem (lub jego lekami biopodobnymi); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę liczby stawów, reakcji skórnych, sprawności fizycznej bądź aktywności choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowana w historii choroby przez lekarza prowadzącego nietolerancja leczenia anty-TNFα, w tym na etanercept, adalimumab, golimumab, pegylowany certolizumab lub infliksymab (lub jego leki biopodobne)</li> <li>▪ chorzy po leczeniu biologicznym (100% otrzymało inhibitory TNFα)</li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium		DISCOVER-1	DISCOVER-2	COSMOS	Komentarz
Ciąża		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych</li> <li>Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>	<b>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</b>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

Chorzy w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* zostali przydzieleni do 3 grup: GUS 100 Q4W (guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie), GUS 100 Q8W (guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie, podawany razem z placebo w celu utrzymania zaślepienia) i PBO (podawane podskórnie w tygodniach 0-24 – następnie u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 48 tygodnia w badaniu *DISCOVER-1* i 100 tygodnia w próbie *DISCOVER-2*). Z kolei w badaniu *COSMOS* wyróżniono tylko dwie grupy GUS 100 Q8W (guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie do 44 tygodnia) i PBO (podawane podskórnie w tygodniu 0, 4, 12 i 20 – następnie w 24 tygodniu u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q8W, które kontynuowano w 28, 36 i 44 tygodniu).

W badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* podano, że przydzielone leczenie było podawane w ośrodku przez osobę z personelu medycznego do czasu aż pacjent (lub jego opiekun) nie został przeszkolony z zakresu jego samodzielnego podawania. Podawanie przydzielonego leczenia przez osobę z personelu medycznego prowadzono w okresie od 0 do 4 tyg. Począwszy od 8 tyg. zgodnie z ustaleniami pomiędzy badaczem i uczestnikiem badania, oraz po właściwym i udokumentowanym przeszkoleniu, możliwe było samodzielne podawanie przydzielonego leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna w ośrodku badawczym pod nadzorem osoby z personelu medycznego. Osobom, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne przydzielone leczenie nadal było podawane przez osobę z personelu medycznego. Po 32 tyg. (w badaniu *DISCOVER-1*) lub 52 tyg. (w próbie *DISCOVER-2*) możliwe było podawanie przypisanego leczenia w warunkach domowych, a pacjent lub jego opiekun otrzymywali zestaw z przypisanym leczeniem. Osoby, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne w dalszym ciągu miały podawane przydzielone leczenie przez osobę z personelu medycznego. Wszystkie te dane opisano szczegółowo w tabeli zamieszczonej poniżej. Informacji takich nie przedstawiono w próbie *COSMOS*.

W 16 tyg. wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*). W badaniach *DISCOVER-1*

i *DISCOVER-2* oznaczało to kontynuowanie przypisanego leczenia, ale lekarz prowadzący mógł jednocześnie rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki NLPZ lub innych leków przeciwbólowych, doustnych kortykosteroidów lub niebiologicznych DMARDs (szczegółowe informacje o sposobie ich dawkowania w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* przedstawiono w kolejnej tabeli). Bardziej precyzyjnie określono to w próbie *COSMOS*, gdzie w ramach opcji wcześniejszego opuszczenia badania pacjenci otrzymujący GUS 100 Q8W kontynuowali przypisane leczenie (otrzymując w 16 tyg. placebo w celu utrzymania zaślepienia), natomiast chorzy z grupy placebo otrzymali GUS w 16 i 20 tyg., a następnie co 8 tyg. Po wdrożeniu tej opcji lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego dozwolonego leku towarzyszącego do maksymalnie dozwolonej dawki. W analizie w populacji mITT w badaniu *DISCOVER-1* kryteria te spełniło 4,7% chorych z grupy GUS 100 Q4W, 3,1% pacjentów z grupy GUS 100 Q8W i 19% chorych z grupy PBO, w próbie *DISCOVER-2* odpowiednio 4,9%, 6,5% i 15,4% pacjentów, a w próbie *COSMOS* 21% chorych (z tym, że u 6,3% pacjentów opcja ta została zastosowana błędnie) z grupy GUS 100 Q8W i 47% pacjentów (z tym, że u 8,3% chorych opcja ta została zastosowana błędnie) z grupy PBO.

W analizowanych badaniach określono także rodzaje leczenia, które były dozwolone/zabronione – szczegółowe informacje w tym zakresie prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Opis stosowanych interwencji	<i>DISCOVER-1</i>		<i>DISCOVER-2</i>		<i>COSMOS</i>		
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	
Główna	<p><b>guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodni (GUS 100 Q4W)</p> <p>lub</p> <p><b>guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (GUS 100 Q8W) (w 12, 20, 28, 36 i 44 tyg.); pacjenci otrzymywali także PBO w celu podtrzymania zaślepienia (w 8, 16, 24, 32, 40 i 48 tyg.)</p>	<p><b>PBO</b> Q4W podawane podskórnie w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 48 tyg.)</p>	<p><b>guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) (w 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 i 100 tyg.) oraz PBO w celu zachowania zaślepienia (w 8, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 i 96 tyg.)</p>	<p>lub</p> <p><b>guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) (co 4 tyg. od 0 do 100 tyg.)</p>	<p><b>PBO</b> podawane podskórnie w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 100 tyg.)</p>	<p><b>guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (GUS 100 Q8W) do 44 tygodnia</p>	<p><b>PBO</b> podawane podskórnie w tygodniu 0, 4, 12 i 20 – następnie w 24 tygodniu u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q8W, które kontynuowano w 28, 36 i 44 tygodniu</p>
Sposób podania	<p>Przydzielone leczenie było podawane w ośrodku przez osobę z personelu medycznego do czasu aż pacjent (lub jego opiekun) nie został przeszkolony z zakresu jego samodzielnego podawania. Podawanie przydzielonego leczenia przez osobę z personelu medycznego prowadzono w okresie od 0 do 4 tyg. Połączony od 8 tyg. zgodnie z ustaleniami pomiędzy badaczem i uczestnikiem badania, oraz po właściwym i udokumentowanym przeszkoleniu, możliwe było samodzielne podawanie przydzielonego leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna w ośrodku badawczym pod nadzorem osoby z personelu medycznego. Osobom, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były</p>		<p>Przydzielone leczenie było podawane w ośrodku przez osobę z personelu medycznego do czasu aż pacjent (lub jego opiekun) nie został przeszkolony z zakresu jego samodzielnego podawania. Podawanie przydzielonego leczenia przez osobę z personelu medycznego prowadzono w okresie od 0 do 4 tyg. Połączony od 8 tyg. zgodnie z ustaleniami pomiędzy badaczem i uczestnikiem badania, oraz po właściwym i udokumentowanym przeszkoleniu, możliwe było samodzielne podawanie przydzielonego leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna w ośrodku badawczym pod nadzorem osoby z personelu medycznego. Osobom, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były</p>		<p>Nie przedstawiono.</p>		



Opis stosowanych interwencji	DISCOVER-1		DISCOVER-2		COSMOS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	do niego zdolne przydzielone leczenie nadal było podawane przez osobę z personelu medycznego. Po 32 tyg. możliwe było podawanie przypisanego leczenia w warunkach domowych, a pacjent lub jego opiekun otrzymywali zestaw z przypisanym leczeniem w 28 tyg. Osoby, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne w dalszym ciągu miały podawane przydzielone leczenie przez osobę z personelu medycznego.		do niego zdolne przydzielone leczenie nadal było podawane przez osobę z personelu medycznego. Po 52 tyg. możliwe było podawanie przypisanego leczenia w warunkach domowych, a pacjent lub jego opiekun otrzymywali zestaw z przypisanym leczeniem. Osoby, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne w dalszym ciągu miały podawane przydzielone leczenie przez osobę z personelu medycznego.			
Dozwolone leczenie wspomagające	<p>W 16 tyg. wszyscy chorzy z &lt; 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) i kontynuować przypisane leczenie, ale lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów (<math>\leq 10</math> mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARDs (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce <math>\geq 5</math> mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień); zwiększanie dawki dozwolonych leków dodatkowych dla tej grupy pacjentów powinno zakończyć się do 24 tyg.</p> <p>Dozwolone było przyjmowanie NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów (<math>\leq 10</math> mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARD (nie więcej niż 1 jednocześnie z: MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce <math>\geq 5</math> mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20</p>		<p>W 16 tyg. wszyscy chorzy z &lt; 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) i kontynuować przypisane leczenie, ale lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów (<math>\leq 10</math> mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARDs (metotreksatu <math>\leq 25</math> mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce <math>\geq 5</math> mg/tydzień, sulfasalazyny <math>\leq 3</math> g/dzień, hydroksychlorochiny <math>\leq 400</math> mg/dzień lub leflunomidu <math>\leq 20</math> mg/dzień; do 52 tyg. mógł być podany tylko 1 niebiologiczny DMARD, po 52 tyg. dopuszczone było podanie kolejnego niebiologicznego DMARD); zwiększanie dawki dozwolonych leków dodatkowych dla tej grupy pacjentów powinno zakończyć się do 24 tyg.</p> <p>Dozwolone było wyjściowe przyjmowanie niebiologicznych DMARDs (nie więcej niż 1 jednocześnie: MTX, SSZ, HCQ lub LEF), o ile leczenie takie było rozpoczęte <math>\geq 3</math> miesiące wcześniej przed pierwszym podaniem badanego leku, a dawki leków pozostawały stabilne w okresie <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku (odpowiednio MTX w</p>		<p>W 16 tyg. wszyscy chorzy z &lt; 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) – w jej ramach pacjenci otrzymujący GUS 100 Q8W kontynuowali przypisane leczenie (otrzymując w 16 tyg. placebo w celu utrzymania zaślepienia), natomiast chorzy z grupy placebo otrzymali GUS w 16 i 20 tyg., a następnie co 8 tyg. Po wdrożeniu opcji wcześniejszego opuszczenia badania lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego dozwolonego leku towarzyszącego do maksymalnie dozwolonej dawki.</p>	

Opis stosowanych interwencji	DISCOVER-1		DISCOVER-2		COSMOS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	<p>mg/dzień) o ile leczenie takie było stosowane wcześniej; wskazano, że należy dokładać starań aby dawka tych leków pozostawała stabilna w okresie do 60 tyg., a do tego momentu chory nie mógł otrzymywać więcej niż 1 niebiologicznego DMARDs; dozwolone były zmiany dawkowania oraz czasowe wstrzymanie podawania leków z uwagi na nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych, AEs lub chorób współistniejących lub wykonywania zabiegów chirurgicznych, jednak takie przypadki powinny być udokumentowane wraz z podaniem przyczyny w dokumentacji uczestnika badania.</p> <p>W przypadku osób, które stosowały doustne kortykosteroidy w stabilnych dawkach (równoważnych <math>\leq 10</math> mg prednizonu) w ciągu <math>\geq 2</math> tygodni przed pierwszą dawką analizowanych leków, możliwa była ich kontynuacja do tyg. 60 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania); oprócz tego w okresie 24-60 tygodnia dopuszczone było jednorazowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów. W innym przypadku dawka i typ kortykosteroidów mógł być zmieniany zgodnie z decyzją badacza, jeśli u pacjenta wystąpiła nieakceptowalne AEs.</p> <p>W przypadku osób, które stosowały wyjściowo NLPZ, w tym aspirynę i wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2, lub inne leki przeciwbólne w leczeniu ŁZS, ich dawka musiała być stabilna w okresie <math>\geq 2</math> tygodni przed pierwszym podaniem analizowanego leku aż do tyg. 60 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania; w przypadku NLPZ i innych leków przeciwbólowych po 24 tyg. możliwe było jednorazowe obniżenie dawki – w innym przypadku dawka i typ kortykosteroidów mógł być zmieniany zgodnie z decyzją badacza, jeśli u pacjenta wystąpiła nieakceptowalne AEs).</p> <p>Stosowanie miejscowych leków przeciwbólowych (w tym kapsaicyny</p>		<p>dawce 25 mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień); stabilne dawki wymienionych leków musiały być utrzymane w okresie 0-52 tyg. badania z wyjątkiem pacjentów korzystających z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) oraz chorych, u których wystąpiły nieakceptowalne AEs; w okresie 51-112 tyg. zmiana dawkowania niebiologicznych DMARDs była możliwa po decyzji badacza do maksymalnej dawki (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce <math>\geq 5</math> mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień.</p> <p>W przypadku osób, które stosowały doustne kortykosteroidy w stabilnych dawkach (równoważnych <math>\leq 10</math> mg prednizonu) w ciągu <math>\geq 2</math> tygodni przed pierwszą dawką analizowanych leków, możliwa była ich kontynuacja do tyg. 52 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania); oprócz tego w okresie 24-52 tygodnia dopuszczone było jednorazowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów. W innym przypadku dawka i typ kortykosteroidów mógł być zmieniany zgodnie z decyzją badacza, chyba, że u pacjenta wystąpiła nieakceptowalne AEs.</p> <p>W przypadku osób, które stosowały wyjściowo NLPZ, w tym aspirynę i wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2, lub inne leki przeciwbólne w leczeniu ŁZS, ich dawka musiała być stabilna w okresie 2 tygodni przed pierwszym podaniem analizowanego leku aż do tyg. 52 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania; w przypadku NLPZ i innych leków przeciwbólowych po 52 tyg. u osób z trwającym aktywnym ŁZS możliwe było wdrożenie takiego leczenia lub zwiększenie dawki zgodnie z oceną badacza – ogółem w ciągu trwania badania dawka NLPZ i innych leków przeciwbólowych mogła zostać</p>			

Opis stosowanych interwencji	DISCOVER-1		DISCOVER-2		COSMOS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	<p>i diklofenaku) było dozwolone i powinno być odnotowane w dokumentacji uczestnika badania (CFR). Stosowanie leków przeciwbólowych w postaci plastrów i miejscowych plastrów wymagano, aby ich dawki były stałe do tyg. 60 i zmieniane jedynie w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AEs.</p> <p>Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS – szamponów nieleczniczych w dniu z wizytą.</p> <p>Stosowanie NLPZ (w tym aspiryny, z wyjątkiem stosowania tego leku w niskich dawkach w leczeniu choroby sercowo-naczyniowej lub choroby mózgowo-naczyniowej) i innych leków przeciwbólowych we wskazaniach innych niż ŁZS.</p> <p>Krótkoterminowe (≤ 2 tygodnie) podawanie doustnych, dożylnych lub zewnątrzoponowych kortykosteroidów w leczeniu innych chorych niż ŁZS powinno być zastosowane w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy, wziewne, doustne, dooczne i podawane w innych sposób przez śluzówkę kortykosteroidy w terapii innych chorób niż ŁZS.</p> <p>Po 24 tyg. stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII).</p>		<p>zredukowana lub jej podawanie czasowo wstrzymane z powodu wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, AEs, choroby współwystępującej lub na czas wykonania zabiegu chirurgicznego).</p> <p>Stosowanie miejscowych leków przeciwbólowych (w tym kapsaicyny i diklofenaku) było dozwolone i powinno być odnotowane w dokumentacji uczestnika badania (CFR). Stosowanie leków przeciwbólowych w postaci plastrów i miejscowych plastrów wymagano, aby ich dawki były stałe do tyg. 52 i zmieniane jedynie w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AEs.</p> <p>Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS – szamponów nieleczniczych w dniu z wizytą.</p> <p>Stosowanie NLPZ i innych leków przeciwbólowych we wskazaniach innych niż ŁZS.</p> <p>Krótkoterminowe (≤ 2 tygodnie) podawanie doustnych, dożylnych lub zewnątrzoponowych kortykosteroidów w leczeniu innych chorych niż ŁZS powinno być zastosowane w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy, wziewne, doustne, dooczne i podawane w innych sposób przez śluzówkę kortykosteroidy w terapii innych chorób niż ŁZS.</p> <p>Po 24 tyg. stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII).</p>			
Leczenie zabronione	<p>Wszystkie inne niebiologiczne DMARDs niż wymienione wyżej i apremilast oraz ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na ≥ 4 tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 60), doustne kortykosteroidy, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na ≥ 2 tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 60 – wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia</p>		<p>Wszystkie inne niebiologiczne DMARDs niż wymienione wyżej i apremilast oraz ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na ≥ 4 tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 112), doustne kortykosteroidy, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na ≥ 2 tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 52 – wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia</p>		Nie przedstawiono.	

Opis stosowanych interwencji	DISCOVER-1		DISCOVER-2		COSMOS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	badania), zewnątrzoponowe, dożylnie lub domięśniowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu ŁZS, długoterminowe (> 2 tygodnie) podawanie doustnych lub dożylnych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS lub łuszczycy (wstrzymane aż do tyg. 60).		badania), zewnątrzoponowe, dożylnie lub domięśniowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu ŁZS, długoterminowe (> 2 tygodnie) podawanie doustnych lub dożylnych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS lub łuszczycy (wstrzymane aż do tyg. 112).			
	Zalecono unikania dostawowego ( <i>intra-articular</i> ) podawania kortykosteroidów w leczeniu ŁZS, zwłaszcza w okresie pierwszych 24 tygodni badania.		Zalecono unikanie dostawowego ( <i>intra-articular</i> ) podawania kortykosteroidów w leczeniu ŁZS, zwłaszcza w okresie pierwszych 24 tygodni badania.			
	Leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań.		Leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań.			
	Stosowanie leczenia uzupełniającego, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków chińskich oraz akupunktury w terapii ŁZS lub łuszczycy w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tyg. 60.		Stosowanie leczenia uzupełniającego, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków chińskich oraz akupunktury w terapii ŁZS lub łuszczycy w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tyg. 52.			
	Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS (np. miejscowych kortykosteroidów, leków keratolitycznych [dopuszczony był szampon zawierający kwas salicylowy, ale poza porankami dni z wizytami], smoły węglowej [z wyjątkiem szamponu zawierającego smołę węglową, ale poza porankami dni z wizytami], antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów) do 24 tyg.		Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS (np. miejscowych kortykosteroidów, leków keratolitycznych [dopuszczony był szampon zawierający kwas salicylowy, ale poza porankami dni z wizytami], smoły węglowej [z wyjątkiem szamponu zawierającego smołę węglową, ale poza porankami dni z wizytami], antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów) do 24 tyg.			
	Stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce) do tyg. 60.		Stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce) do tyg. 112.			
	Ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego) powinny zostać zakończone przed $\geq$ 4 tygodniem przed pierwszym podaniem analizowanych leków aż do tyg. 60.		Ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego) powinny zostać zakończone przed $\geq$ 4 tygodniem przed pierwszym podaniem analizowanych leków aż do tyg. 112.			

## 5.4 Skuteczność kliniczna

We wszystkich analizowanych badaniach ocenę skuteczności klinicznej do 24 tyg. przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W niektórych punktach końcowych analizy przeprowadzono w mniej licznej populacji (u chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia i którzy np. dysponowali wynikami oceny za pomocą danego kwestionariusza do oceny jakości życia czy stwierdzono u nich wyjściowo zapalenie przyczepów ścięgniowych), co odpowiednio zaznaczono.

Pogrubiona czcionka w kolejnych tabelach oznacza wynik istotny statystycznie. W opisach pod tabelami uwzględniono jedynie dawkę GUS 100 Q8W, która ma się znaleźć w programie lekowym. Informacje na temat dawki GUS 100 Q4W, która w charakterystyce analizowanego produktu leczniczego jest dopuszczona jako intensyfikacja leczenia w przypadku wysokiego ryzyka uszkodzenia stawów, przedstawiono w tabelach w celach poglądowych.

Metaanalizy danych z analizowanych prób wykonywano tylko dla dawki GUS 100 Q8W – wykonywano je w populacjach ogólnych prób, a gdzie było to możliwe starano się zestawić dane populacji ogólnej badania *DISCOVER-2* z podgrupą pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, jako najbardziej zbliżoną do próby pierwszej. Wykonywano także dodatkową analizę z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* (wykorzystywano informacje z analizy metodą NRI lub analizy uwzględniającej korektę z uwagi na błędne zakwalifikowanie 20 pacjentów [12 z GUS 100 Q8W i 8 z PBO] do wcześniejszego opuszczenia badania – nazywaną poniżej analizą z korektą EE). Jeśli dane z poszczególnych publikacji (pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) powtarzały się, starano się prezentować informacje jak najdokładniejsze.

Ponieważ w publikacjach i doniesieniach konferencyjnych do badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* w ramach analiz w podgrupach nie zaprezentowano wyników OR między analizowanymi grupami odstąpiono od przedstawiania jedynie odsetków chorych czy też obliczenia na ich podstawie OR w większości analizowanych punktów końcowych na rzecz zaprezentowania ogólnych wniosków autorów. Jedynie w przypadku analizy głównego punktu końcowego, czyli ACR20 w 24 tyg., dla którego w badaniu *COSMOS* badacze podali konkretne OR w poszczególnych podgrupach, dla porównania samodzielnie obliczono wartości OR dla danych spulowanych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*.

Dane zbiorcze z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* dotyczące punktów dychotomicznych prezentowano, jeśli podawali je sami autorzy włączonych publikacji, bez samodzielnego sumowania wyników poszczególnych prób. W przypadku punktów dychotomicznych, dla których odnaleziono takie zbiorcze dane dla tych badań, prezentowane przez autorów publikacji, odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób. W przypadku, kiedy odnaleziono jedynie dane spulowane prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, bez danych dla poszczególnych badań, liczone RB/RR. W przypadku dostępności danych spulowanych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz informacji na temat danego punktu końcowego z badania *COSMOS*, do metaanalizy wykorzystywane dane spulowane z dwóch pierwszych wspomnianych badań.

Z kolei w przypadku danych ciągłych metaanalizy (średnia ważona różnica, WMD) przeprowadzano, jeśli badacze nie zaprezentowali danych zbiorczych dla badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, a w przypadku odnalezienia danych spulowanych dla obu prób, wykonywano obliczenia średniej różnicy (MD). Dodatkowo, jeśli poza danymi z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, odnaleziono informacje dla poszczególnego punktu końcowego ciągłego także w próbie *COSMOS*, przeprowadzano ponadto metaanalizę odwrotnych wariacji średniej różnicy zmian (LSM), podanej przez autorów poszczególnych publikacji.

Do analizy skuteczności włączono 9 publikacji – 2 opisujące próbę *DISCOVER-1* (*Deodhar 2020* i *Ritchlin 2021*), 3 przedstawiające dane z badania *DISCOVER-2* (*Mease 2020*, *McInnes 2021* i *McInnes 2021a*), 3, w których przedstawiono wyniki obu analizowanych prób (*Mease 2021*, *McGonagle 2021* i *Rahman 2021*) oraz 1, zawierającą informacje na temat próby *COSMOS* (*Coates 2021c*). Uwzględniono także 26 doniesień konferencyjnych (prezentowały one nowe informacje lub bardziej precyzyjne dane względem danych z publikacji pełnotekstowych): *Coates 2020* (+ poster do niego), *Coates 2021*, *Coates 2021a*, *Coates 2021b*, *Curtis 2020*, *Curtis 2020a*, *Curtis 2021*, *Curtis 2021a* (+ poster do niego), *Curtis 2021b* (+ poster do niego), *Deodhar 2020a* (+ poster do niego), *Dutz 2020*, *Gottlieb 2020*, *Gottlieb 2020a*, *Gottlieb 2021*, *Helliwell 2020*, *McInnes 2021b*, *Mease 2020a*, *Mease 2021a* (+ poster do niego), *Mease 2021b*, *Nash 2021* (+ poster do niego), *Orbai 2020*, *Orbai 2021*, *Rahman 2021a*, *Rahman 2021b* (+ poster do niego), *Ritchlin 2021a* oraz *Ritchlin 2021b*. Ponadto w celu odnalezienia nowych danych, nieprzedstawionych w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych, przeszukano dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA.

Szczegółowe definicje analizowanych punktów końcowych opisano przy poszczególnych poniższych podrozdziałach.

## 5.4.1 Wyniki w okresie do 24 tyg.

### 5.4.1.1 Ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów

#### 5.4.1.1.1 Odpowiedź według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*)

W badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* zaprezentowano informacje na temat oceny odpowiedzi na leczenie wg *American College of Rheumatology* w 24 tyg. (dane z publikacji *Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*, chyba, że zaznaczono inaczej). W próbach analizowano poprawę o 20% (ACR20) – pierwszorzędowy punkt końcowy, o 50% (ACR50) i o 70% (ACR70). Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez *American College of Rheumatology* opierają się na ocenie 7 parametrów ocenianych przez lekarza lub pacjenta (*Felson 1995*). ACR20 jest złożonym punktem końcowym zdefiniowanym poprzez spełnienie wszystkich wymienionych warunków: poprawa o  $\geq 20\%$  w liczbie tkliwych stawów, poprawa o  $\geq 20\%$  w liczbie obrzękniętych stawów oraz poprawa o  $\geq 20\%$  w co najmniej 3 z 5 pozostałych kryteriów, w tym ocenie: bólu przez pacjenta, aktywności choroby przez pacjenta, aktywności choroby przez lekarza, funkcjonowania fizycznego przez pacjenta i poziomu wskaźników stanu zapalnego (*Felson 1998*). Analogicznie są definiowane ACR50 oraz ACR70.

Odnalezione dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 15. Ocena odpowiedzi na leczenie wg ACR; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p	
	n (%)									
<b>ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI [z ang. non-responder imputation])</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	76/128 (59%, 95% CI: 50%; 68%)	66/127 (52%; 95% CI: 43%; 61%)	28/126 (22%; 95% CI: 15%; 30%)	<b>2,67 (1,87; 3,82)</b> p < 0,0001	<b>0,37 (0,26; 0,48)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	<b>37% (26%; 48%),</b> p < 0,0001 <sup>^</sup>	<b>2,34 (1,62; 3,38)</b> p < 0,0001	<b>0,30 (0,18; 0,41)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	<b>30% (19%; 41%),</b> p < 0,0001 <sup>^</sup>	
<i>DISCOVER-2</i>	156/245 (64,1%; 95% CI: 57%; 70%)	159/248 (63,7%; 95% CI: 58%; 70%)	81/246 (32,9%; 95% CI: 27%; 39%)	<b>1,93 (1,58; 2,37)</b> p < 0,0001	<b>0,31 (0,22; 0,39)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>31% (22%; 39%),</b> p < 0,0001 <sup>^</sup>	<b>1,95 (1,59; 2,38)</b> p < 0,0001	<b>0,31 (0,23; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>31% (23%; 40%),</b> p < 0,0001 <sup>^</sup>	
<i>COSMOS</i>	nd.	84/189 (44,4%) <sup>##</sup>	19/96 (19,8%) <sup>##</sup>		nd.		<b>2,25 (1,46; 3,46)</b> p = 0,0003	<b>0,25 (0,14; 0,35)</b> NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	<b>24,6% (14,1%; 35,2%),</b> p < 0,001	
<b>ACR20 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [<i>DISCOVER-1</i>] i 712 [<i>DISCOVER-2</i>] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>										
<i>DISCOVER-1</i> **	76*/125 (60,8%)	67*/123 (54,5%)	31*/114 (27,2%)	<b>2,24 (1,60; 3,12)</b> p < 0,0001	<b>0,34 (0,22; 0,45)</b> NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	bd.	<b>2,00 (1,42; 2,82)</b> p < 0,0001	<b>0,27 (0,15; 0,39)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd.	
<i>DISCOVER-2</i> **	156*/234 (66,8%)	158*/238 (66,2%)	81*/238 (34,0%)	<b>1,96 (1,61; 2,39)</b> p < 0,0001	<b>0,33 (0,24; 0,41)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	bd.	<b>1,95 (1,60; 2,38)</b> p < 0,0001	<b>0,32 (0,24; 0,41)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	bd.	
<b>ACR20 w 24 tyg. (analiza uwzględniająca korektę EE)</b>										
<i>COSMOS</i>	nd.	91/189 (48,1%)	19/96 (19,8%)		nd.		<b>2,43 (1,58; 3,74)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,18; 0,39)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	<b>28,2% (17,7%; 38,8%),</b> p < 0,001	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w HAQ-DI***</b>									
DISCOVER-2	152*/245 (62%)	129*/248 (52%)	89*/246 (36%)	1,71 (1,41; 2,08) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,34) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd.	1,44 (1,17; 1,76) p = 0,0005	0,16 (0,07; 0,24) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0003	bd.
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w obrębie stawów obrzękniętych***</b>									
DISCOVER-2	218*/245 (89%)	216*/248 (87%)	182*/246 (74%)	1,20 (1,10; 1,31) p < 0,0001	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	bd.	1,18 (1,08; 1,29) p = 0,0003	0,13 (0,06; 0,20) NNT = 8 (5; 17) p = 0,0002	bd.
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w obrębie stawów tkliwych***</b>									
DISCOVER-2	196*/245 (80%)	198*/248 (80%)	143*/246 (58%)	1,38 (1,22; 1,56) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd.	1,37 (1,21; 1,55) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd.
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie PhGA***</b>									
DISCOVER-2	203*/245 (83%)	196*/248 (79%)	155*/246 (63%)	1,32 (1,18; 1,47) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	bd.	1,25 (1,12; 1,41) p = 0,0001	0,16 (0,08; 0,24) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	bd.
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie PGA***</b>									
DISCOVER-2	162*/245 (66%)	154*/248 (62%)	96*/246 (39%)	1,69 (1,42; 2,03) p < 0,0001	0,27 (0,19; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd.	1,59 (1,32; 1,91) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	bd.
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie bólu***</b>									

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100		Zmiana procentowa GUS 100				
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p	
<i>DISCOVER-2</i>	157*/245 (64%)	156*/248 (63%)	93*/246 (38%)	<b>1,70 (1,41; 2,04)</b> p < 0,0001	<b>0,26 (0,18; 0,35)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd.	<b>1,66 (1,38; 2,01)</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,17; 0,34)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd.	
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą stężenia CRP***</b>										
<i>DISCOVER-2</i>	164*/245 (67%)	174*/248 (70%)	111*/246 (45%)	<b>1,48 (1,26; 1,75)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,13; 0,30)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd.	<b>1,55 (1,33; 1,82)</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,17; 0,33)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd.	
<b>ACR20 w 24 tyg. – pacjenci z badania <i>DISCOVER-1</i> wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	22/38 (58%)	23/41 (56%)	7/39 (18%)	<b>3,23 (1,56; 6,65)</b> p = 0,0015	<b>0,40 (0,20; 0,60)</b> NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	<b>40% (21%; 59%),</b> p = 0,0003	<b>3,13 (1,52; 6,44)</b> p = 0,0020	<b>0,38 (0,19; 0,58)</b> NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001	<b>39% (19%; 58%),</b> p = 0,0004	
<b>ACR20 w 24 tyg. – pacjenci z badania <i>DISCOVER-1</i> z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	11/17 (65%)	9/15 (60%)	3/12 (25%)	2,59 (0,91; 7,33) p = 0,0734	<b>0,40 (0,06; 0,73)</b> p = 0,0198	42% (11%; 74%)	2,40 (0,83; 6,95) p = 0,1067	<b>0,35 (0,00; 0,70)</b> p = 0,0491	36% (1%; 71%)	
<b>ACR20 w 24 tyg. – pacjenci z badania <i>DISCOVER-1</i> wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	54/90 (60%)	43/86 (50%)	21/87 (24%)	<b>2,49 (1,65; 3,74)</b> p < 0,0001	<b>0,36 (0,22; 0,49)</b> NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	<b>36% (22%; 49%),</b> p < 0,0001	<b>2,07 (1,35; 3,18)</b> p = 0,0009	<b>0,26 (0,12; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 9) p = 0,0003	<b>26% (12%; 40%),</b> p = 0,0005	
<b>ACR50 w 24 tyg. – pacjenci z badania <i>DISCOVER-1</i> wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	13/38 (34%)	11/41 (27%)	2/39 (5%)	<b>6,67 (1,61; 27,60)</b> p = 0,0088	<b>0,29 (0,12; 0,46)</b> NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006	<b>29% (13%; 45%),</b> p = 0,0015	<b>5,23 (1,24; 22,11)</b> p = 0,0244	<b>0,22 (0,06; 0,37)</b> NNT = 5 (3; 16) p = 0,0052	<b>22% (7%; 37%),</b> p = 0,0078	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p
<b>ACR50 w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF</b>									
DISCOVER-1	5/17 (29%)	2/15 (13%)	0/12 (0%)	7,94 (0,48; 131,40) p = 0,1477	<b>0,29 (0,06; 0,53)</b> p = <b>0,0150</b>	NA	4,06 (0,21; 77,37) p = 0,3512	0,13 (-0,07; 0,34) p = 0,2054	NA
<b>ACR50 w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
DISCOVER-1	33/90 (37%)	27/86 (31%)	9/87 (10%)	<b>3,54 (1,80; 6,97)</b> p = <b>0,0002</b>	<b>0,26 (0,14; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 7) p < <b>0,0001</b>	<b>26% (14%; 38%),</b> p < <b>0,0001</b>	<b>3,03 (1,52; 6,07)</b> p = <b>0,0017</b>	<b>0,21 (0,09; 0,33)</b> NNT = 5 (4; 11) p = <b>0,0004</b>	<b>21% (9%; 33%),</b> p = <b>0,0007</b>
<b>ACR70 w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
DISCOVER-1	8/38 (21%)	1/41 (2%)	1/39 (3%)	<b>8,21 (1,08; 62,53)</b> p = <b>0,0421</b>	<b>0,18 (0,05; 0,32)</b> NNT = 6 (4; 22) p = <b>0,0090</b>	<b>18% (5%; 32%),</b> p = <b>0,014^^</b>	0,95 (0,06; 14,69) p = 0,9714	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9714	-0% (-6%; 6%), p = 1,0^^
<b>ACR70 w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF</b>									
DISCOVER-1	3/17 (18%)	1/15 (7%)	0/12 (0%)	5,06 (0,28; 89,70) p = 0,2694	0,18 (-0,03; 0,39) p = 0,1005	NA	2,44 (0,11; 54,97) p = 0,5752	0,07 (-0,11; 0,24) p = 0,4604	NA
<b>ACR70 w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
DISCOVER-1	18/90 (20%)	14/86 (16%)	6/87 (7%)	<b>2,90 (1,21; 6,96)</b> p = <b>0,0172</b>	<b>0,13 (0,03; 0,23)</b> NNT = 8 (5; 31) p = <b>0,0090</b>	<b>13% (4%; 23%),</b> p = <b>0,011</b>	2,36 (0,95; 5,86) p = 0,0640	0,09 (0,00; 0,19) p = 0,0516	9% (0%; 19%), p = 0,055
<b>ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI [z ang. non-responder imputation])</b>									
DISCOVER-1	46/128 (36%)	38/127 (30%)	11/126 (9%)	<b>4,12 (2,24; 7,58)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,27 (0,18; 0,37)</b> NNT = 4 (3; 6) p < <b>0,0001</b>	<b>27% (18%; 37%),</b> p < <b>0,0001</b>	<b>3,43 (1,84; 6,40)</b> p = <b>0,0001</b>	<b>0,21 (0,12; 0,31)</b> NNT = 5 (4; 9) p < <b>0,0001</b>	<b>21% (12%; 31%),</b> p < <b>0,0001</b>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100		Zmiana procentowa GUS 100				
	n (%)	n (%)	n (%)	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*			
<i>DISCOVER-2</i>	81/245 (33%)	78/248 (31%)	35/246 (14%)	<b>2,32 (1,63; 3,31)</b> p < 0,0001	<b>0,19 (0,12; 0,26)</b> NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	<b>19% (12%; 26%),</b> p < 0,0001	<b>2,21 (1,55; 3,16)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,10; 0,24)</b> NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001	<b>17% (10%; 24%),</b> p < 0,0001	
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^^^</sup>	127/373 (34%)	116/375 (31%)	46/372 (12%)	nd.#		OR = 3,7 (95% CI: 2; 5) <sup>^^^</sup>	nd.#		OR = 3,2 (95% CI: 2; 5) <sup>^^^</sup>	
<i>COSMOS</i>	nd.	37/189 (19,6%) <sup>###</sup>	5/96 (5,2%) <sup>###</sup>		nd.		<b>3,76 (1,53; 9,25)</b> p = 0,0040	<b>0,14 (0,07; 0,22)</b> NNT = 7 (5; 14) p < 0,0001	<b>14,3% (7,2%; 21,4%),</b> p = 0,001	
<b>ACR50 (z wykorzystaniem danych dla 362 [<i>DISCOVER-1</i>] i 712 [<i>DISCOVER-2</i>] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>										
<i>DISCOVER-1</i> <sup>**</sup>	46*/125 (36,8%)	38*/123 (30,9%)	11*/114 (9,6%)	<b>3,81 (2,08; 7,00)</b> p < 0,0001	<b>0,27 (0,17; 0,37)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd.	<b>3,20 (1,72; 5,96)</b> p = 0,0002	<b>0,21 (0,11; 0,31)</b> NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	bd.	
<i>DISCOVER-2</i> <sup>**</sup>	80*/233 (34,3%)	78*/238 (32,8%)	36*/237 (15,2%)	<b>2,26 (1,59; 3,21)</b> p < 0,0001	<b>0,19 (0,12; 0,27)</b> NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	bd.	<b>2,16 (1,52; 3,07)</b> p < 0,0001	<b>0,18 (0,10; 0,25)</b> NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001	bd.	
<b>ACR50 w 24 tyg. (analiza uwzględniająca korektę EE)</b>										
<i>COSMOS</i>	nd.	40*/189 (21,2%)	5*/96 (5,2%)		nd.		<b>4,06 (1,66; 9,96)</b> p = 0,0022	<b>0,16 (0,09; 0,23)</b> NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001	<b>15,8% (8,6%; 23,0%),</b> p < 0,001	
<b>ACR70 w 24 tyg. (metoda NRI [z ang. <i>non-responder imputation</i>])</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	26/128 (20%)	15/127 (12%)	7/126 (6%)	<b>3,66 (1,65; 8,12)</b> p = 0,0014	<b>0,15 (0,07; 0,23)</b> NNT = 7 (5; 15) p = 0,0003	<b>15% (7%; 23%),</b> p = 0,0005	2,13 (0,90; 5,04) p = 0,0866	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0753	6% (-0,3%; 13%), p = 0,069	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p
DISCOVER-2	32/245 (13%)	46/248 (19%)	10/246 (4%)	3,21 (1,62; 6,39) p = 0,0009	0,09 (0,04; 0,14) NNT = 12 (8; 25) p = 0,0003	9% (4%; 14%), p = 0,0004	4,56 (2,36; 8,83) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,20) NNT = 7 (6; 12) p < 0,0001	14% (9%; 20%), p < 0,0001
COSMOS	nd.	15/189 (7,9%)	1/96 (1,0%)		nd.		7,62 (1,02; 56,82) p = 0,0476	0,07 (0,03; 0,11) NNT = 15 (9; 40) p = 0,0019	6,8% (2,6%; 11,1%), p = 0,018
<b>ACR70 (z wykorzystaniem danych dla 362 [DISCOVER-1] i 712 [DISCOVER-2] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>									
DISCOVER-1**	26*/125 (20,8%)	15*/123 (12,2%)	7*/114 (6,1%)	3,39 (1,53; 7,50) p = 0,0026	0,15 (0,06; 0,23) NNT = 7 (5; 16) p = 0,0006	bd.	1,99 (0,84; 4,69) p = 0,1180	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1026	bd.
DISCOVER-2**	32*/233 (13,7%)	46*/238 (19,3%)	11*/238 (4,6%)	2,97 (1,53; 5,75) p = 0,0012	0,09 (0,04; 0,14) NNT = 11 (8; 26) p = 0,0005	bd.	4,18 (2,22; 7,87) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,20) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001	bd.
<b>ACR20 w 16 tyg.</b>									
DISCOVER-1	77/128 (60%)	66/127 (52%)	32/126 (25%)	2,37 (1,70; 3,30) p < 0,0001	0,35 (0,23; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	35% (24%; 46%), p < 0,0001	2,05 (1,45; 2,88) p < 0,0001	0,27 (0,15; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	27% (15%; 38%), p < 0,0001
DISCOVER-2	137/245 (56%)	137/248 (55%)	83/246 (34%)	1,66 (1,35; 2,04) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,31) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	22% (14%; 31%), p < 0,0001	1,64 (1,33; 2,02) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	22% (13%; 30%), p < 0,0001

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p
<b>ACR50 w 16 tyg.</b>									
DISCOVER-1	34/128 (27%)	29/127 (23%)	16/126 (13%)	1,97 (1,14; 3,40) p = 0,0153	0,12 (0,03; 0,22) NNT = 9 (5; 36) p = 0,0111	14% (4%; 23%), p = 0,0057	1,80 (1,03; 3,14) p = 0,0394	0,10 (0,01; 0,19) NNT = 10 (6; 125) p = 0,0333	10% (1%; 19%), p = 0,036
DISCOVER-2	51/245 (21%)	71/248 (29%)	23/246 (9%)	2,23 (1,41; 3,52) p = 0,0006	0,11 (0,05; 0,18) NNT = 9 (6; 20) p = 0,0003	12% (15%; 18%), p = 0,0004	3,06 (1,98; 4,74) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,26) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	19% (13%; 26%), p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Ritchlin 2021* dla DISCOVER-1 i *McInnes 2021* dla DISCOVER-2;

\*\*\* dane z publikacji *McInnes 2021a*;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

### w przypadku analizy PP odsetki te wyniosły 48,8% (N = 172) w grupie GUS 100 Q8W i 23,8% (N = 80) w grupie PBO, a wartość zmiany procentowej 25,0% (95% CI: 13,1%; 36,9%), p < 0,001; istotny efekt leczenia odnotowano już w 4 tyg.; podano także, że korzyści ze stosowania GUS w ocenie ACR20 były porównywalne także w analizie w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowego charakterystyki pacjentów m.in. ze względu na wcześniejszą/współtowarzyszącą terapię, w tym u pacjentów, którzy przerwali stosowanie wcześniejszych inhibitorów TNF z powodu niewystarczającej skuteczności lub ich nietolerancji;

### w przypadku analizy PP odsetki te wyniosły 21,5% (N = 172) w grupie GUS 100 Q8W i 6,3% (N = 80) w grupie PBO, a wartość zmiany procentowej 15,3% (95% CI: 7,3%; 23,3%), p = 0,002;

^ p dopasowane z użyciem *US procedure*;

^^ obliczono za pomocą testem dokładniej Fishera z uwagi na brak spełnienia kryteriów Mantel Fleiss dla testowania Cochran-Mantel-Haenszela;

^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Deodhar 2020a*; badacze podali dodatkowo informacje o ACR50 w 24 tyg. w analizie w podgrupach, stwierdzając, że w wystarczających liczbie podgrupach GUS w obu analizowanych dawkach w porównaniu do placebo poprawiał oznaki i objawy dotyczące stawów niezależnie od płci (OR = 3-4), wieku (OR = 2-4), masy ciała/BMI (OR = 3-6), czasu trwania ŁZS (OR = 2-7), liczby stawów tkliwych/obrzękniętych (OR = 2-10), stężenia CRP (OR = 2-6) i wyjściowego stosowania niebiologicznych DMARDs/MTX (OR = 2-5) – wskazano, że w małych liczbie podgrupach wyniki mogły być nieistotne i należy je interpretować z ostrożnością, np. wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat czy u pacjentów z liczbą stawów obrzękniętych > 15; wskazano również, że w różnych domenach chorobowych efekt leczenia GUS był bardziej zmienny w mniejszej podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat;

NA – autorzy publikacji nie przedstawili obliczeń (*not applicable*).

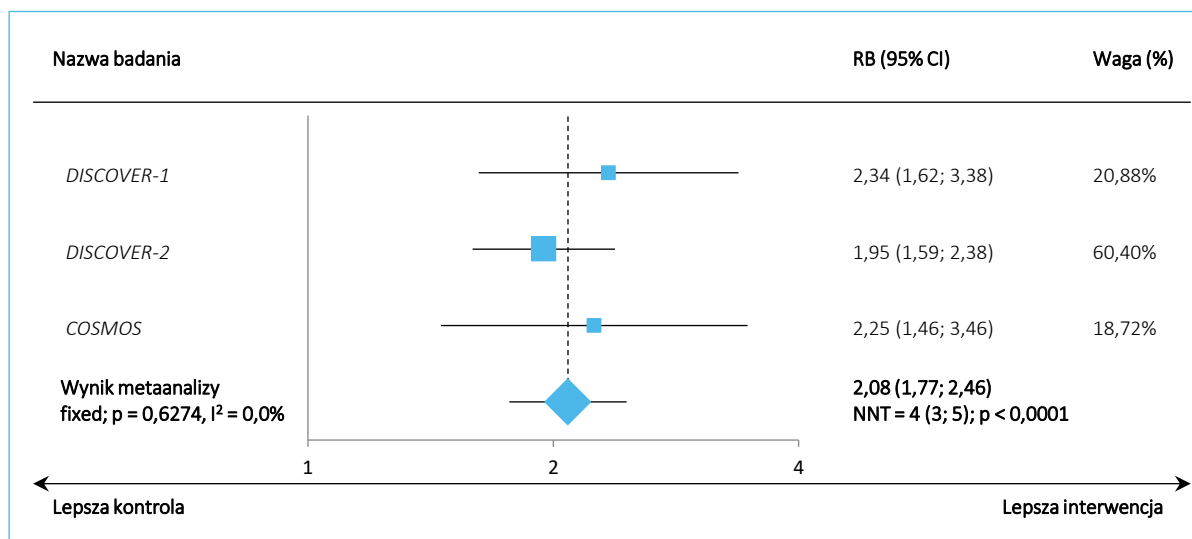
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzeumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

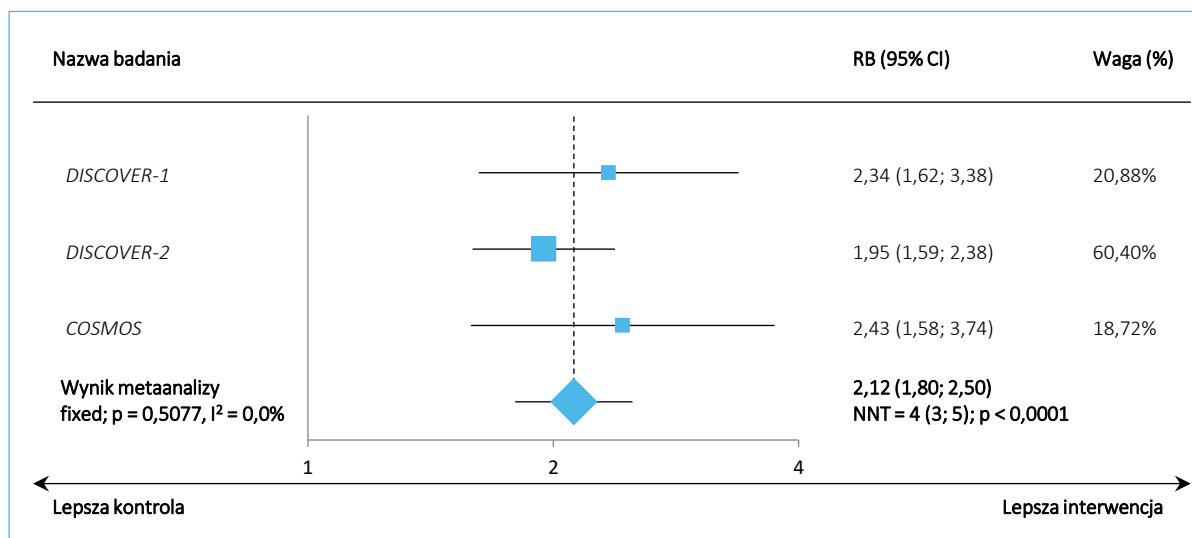
Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz próbie *COSMOS* prawdopodobieństwo uzyskania ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI) było istotnie, około 2-krotnie większe podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 2,34 (95% CI: 1,62; 3,38),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6), RB = 1,95 (95% CI: 1,59; 2,38),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) i RB = 2,25 (95% CI: 1,46; 3,46),  $p = 0,0003$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 8) – podobne wyniki dla badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* dała analiza z wykorzystaniem danych dla chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg., odpowiednio RB = 2,00 (95% CI: 1,42; 3,46),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 7) i RB = 1,95 (95% CI: 1,60; 2,38),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5), oraz analiza uwzględniająca korektę EE w próbie *COSMOS*, RB = 2,43 (95% CI: 1,58; 3,74),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Tożsame wnioski dotyczą także podgrup pacjentów z badania *DISCOVER-1*, którzy wcześniej stosowali inhibitory TNF, jak i tych, którzy ich nie otrzymywali, odpowiednio RB = 3,13 (95% CI: 1,52; 6,44),  $p = 0,0020$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 6) i RB = 2,07 (95% CI: 1,35; 3,18),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5). Natomiast w podgrupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF różnice między GUS 100 Q8W a PBO były nieznamienne.

Istotne różnice na korzyść GUS 100 Q8W potwierdzają również metaanalizy włączonych badań. Dla populacji ogólnych prób RB dla ACR20 w 24 tyg. wyniosło 2,12 (95% CI: 1,80; 2,50),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS*, 2,08 (95% CI: 1,77; 2,46),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI we wszystkich próbach i RB = 1,97 (95% CI: 1,65; 2,33),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy wśród pacjentów kontynuujących terapię po 24 tyg. z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB wyniosło 1,97 (95% CI: 1,64; 2,37),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5). Natomiast metaanaliza danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* wykazała, że RB wyniosło 2,44 (95% CI: 1,68; 3,54),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6) dla analizy NRI i 2,59 (95% CI: 1,79; 3,74),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy uwzględniającej korektę EE w badaniu *COSMOS*. Wyniki metaanaliz przedstawiono graficznie na poniższych wykresach.

Wykres 5. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

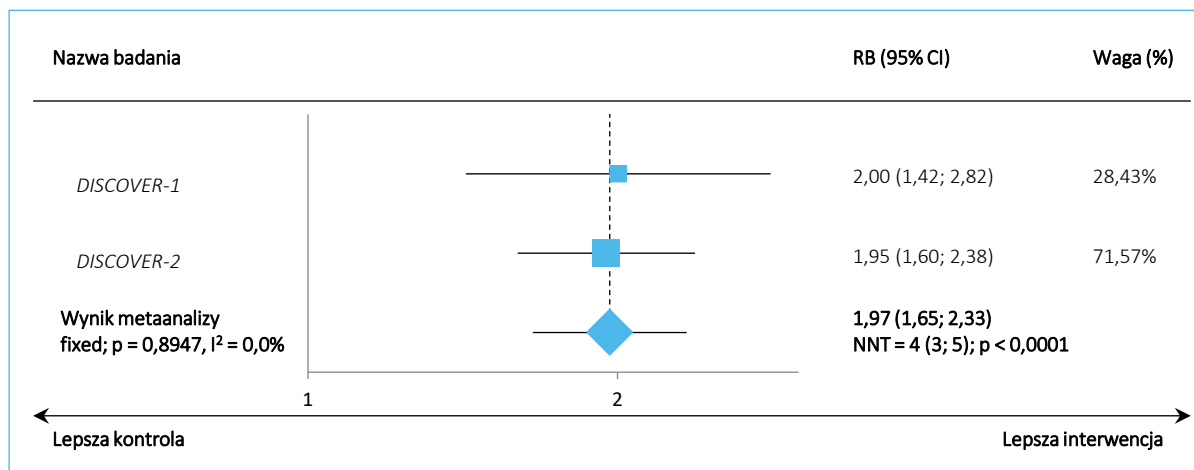


Wykres 6. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu *COSMOS*) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

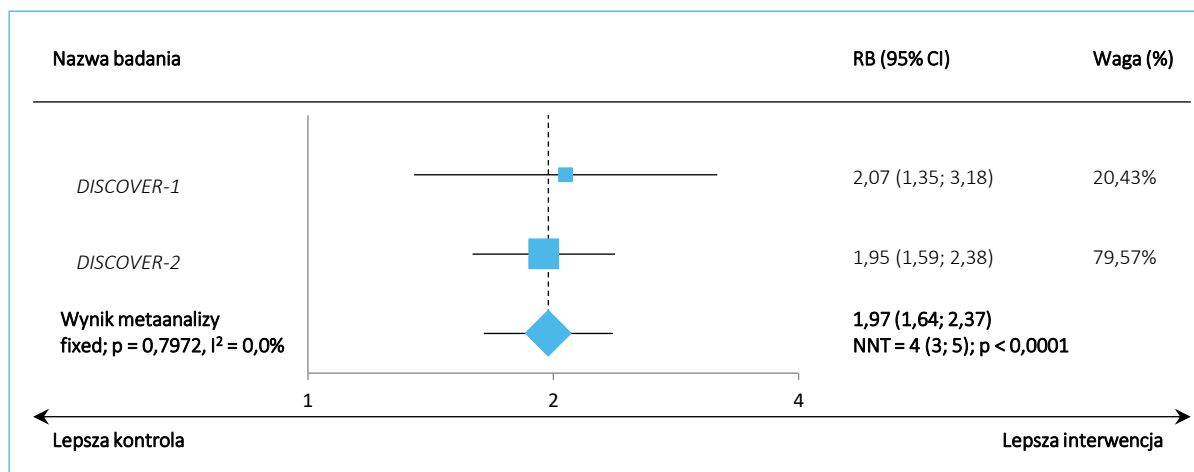




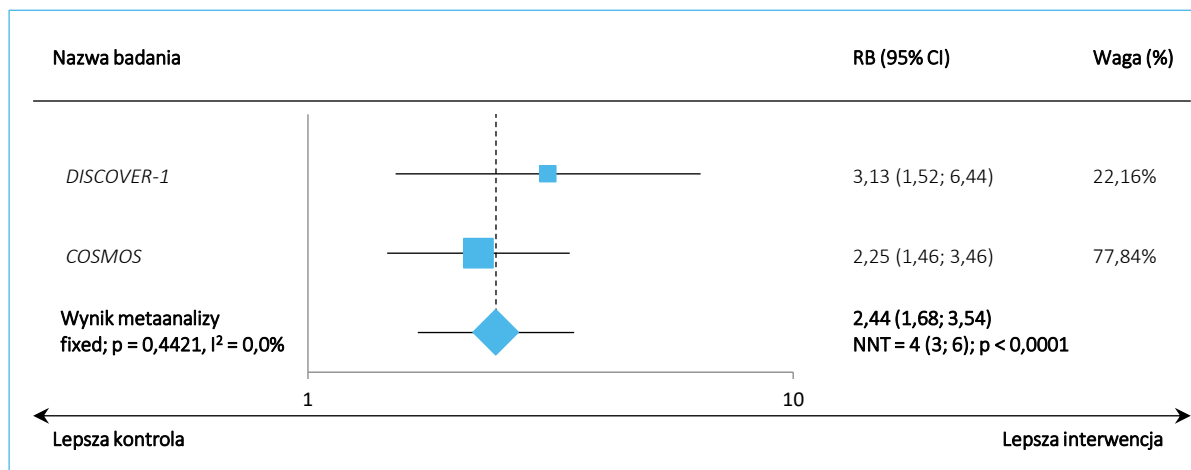
Wykres 7. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [DISCOVER-1] i 712 [DISCOVER-2] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



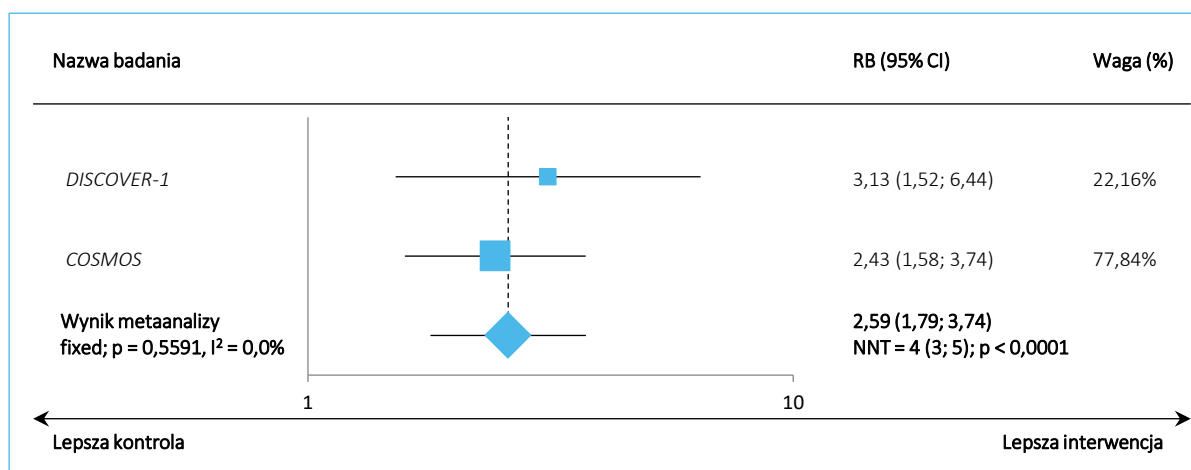
Wykres 8. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 9. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 10. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).

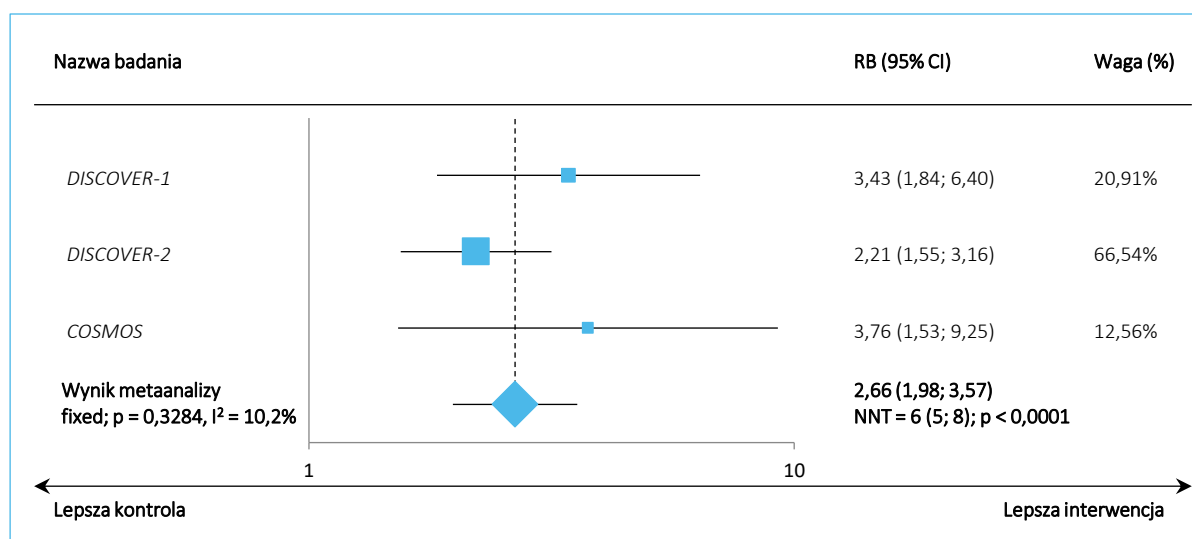


W 24 tyg. w ramach analizy metodą NRI odnotowano, że częstość uzyskiwania ACR50 także jest istotnie wyższa podczas terapii GUS 100 Q8W w odniesieniu do placebo – w badaniu *DISCOVER-1* prawdopodobieństwo uzyskiwania takich odpowiedzi było znamienne, prawie 3,5-krotnie większe, w próbie *DISCOVER-2* ponad 2 razy większe, a w badaniu *COSMOS* prawie 4 razy większe, odpowiednio RB = 3,43 (95% CI: 1,84; 6,40),  $p = 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 9), RB = 2,21 (95% CI: 1,55; 3,16),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 11) i RB = 3,76 (95% CI: 1,53; 9,25),  $p = 0,0040$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 14) – podobne wyniki dała analiza w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* z wykorzystaniem danych dla chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg., odpowiednio RB = 3,20 (95% CI: 1,72; 5,96),  $p = 0,0002$ , NNT = 5 (95% CI:

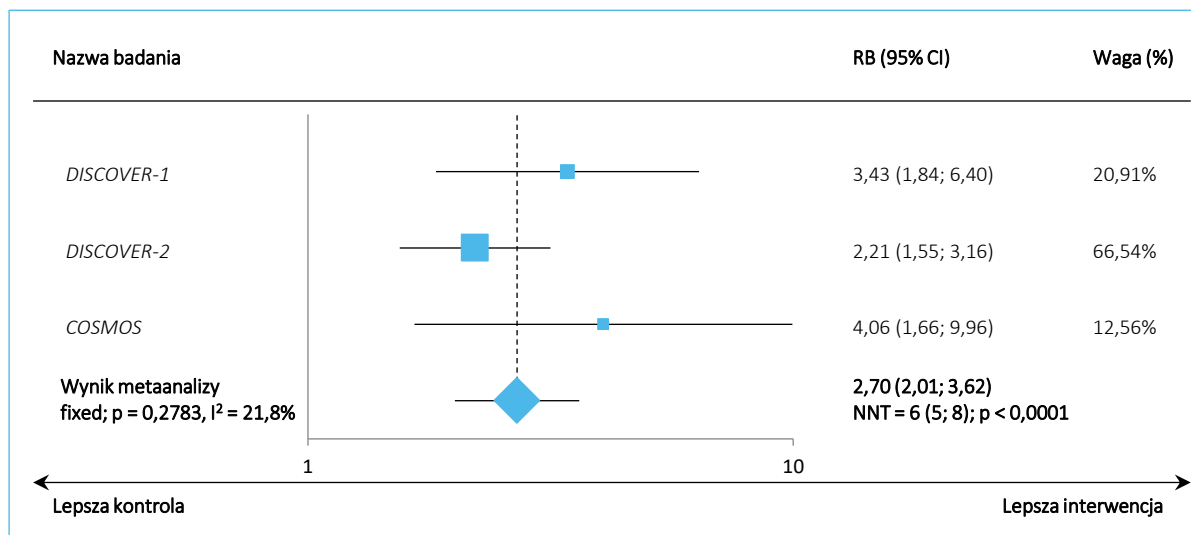
4; 9) i RB = 2,16 (95% CI: 1,52; 3,07),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 10). Zbliżone wnioskowanie dotyczy także podgrup pacjentów z badania *DISCOVER-1*, którzy wcześniej stosowali inhibitory TNF, jak i tych, którzy ich nie otrzymywali, odpowiednio RB = 5,23 (95% CI: 1,24; 22,11),  $p = 0,0244$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 16) i RB = 3,03 (95% CI: 1,52; 6,07),  $p = 0,0017$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 11). Natomiast w podgrupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF różnice między GUS 100 Q8W a PBO były nieznamiennie.

Obserwacje potwierdziły metaanalizy danych analizowanych prób. Dla populacji ogólnych prób RB z uwzględnieniem metody NRI wyniosło 2,66 (95% CI: 1,98; 3,57),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8), 2,70 (95% CI: 2,01; 3,62),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) dla analizy metodą NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS* i 2,41 (95% CI: 1,77; 3,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) dla analizy wśród pacjentów kontynuujących terapię po 24 tyg. w próbach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB wyniosło 2,38 (95% CI: 1,73; 3,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 9). Z kolei metaanaliza danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* wykazała, że RB wyniosło 4,11 (95% CI: 1,92; 8,80),  $p = 0,0003$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 11) dla analizy NRI i 4,34 (95% CI: 2,03; 9,29),  $p = 0,0002$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 10) dla analizy uwzględniającej korektę EE w badaniu *COSMOS*. Wyniki tych obliczeń podsumowano graficznie na kolejnych wykresach.

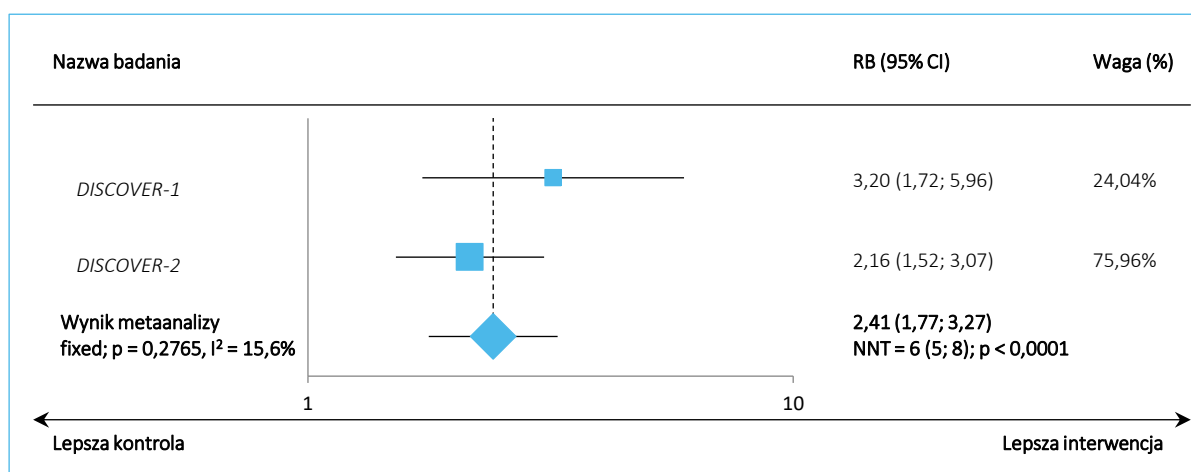
Wykres 11. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



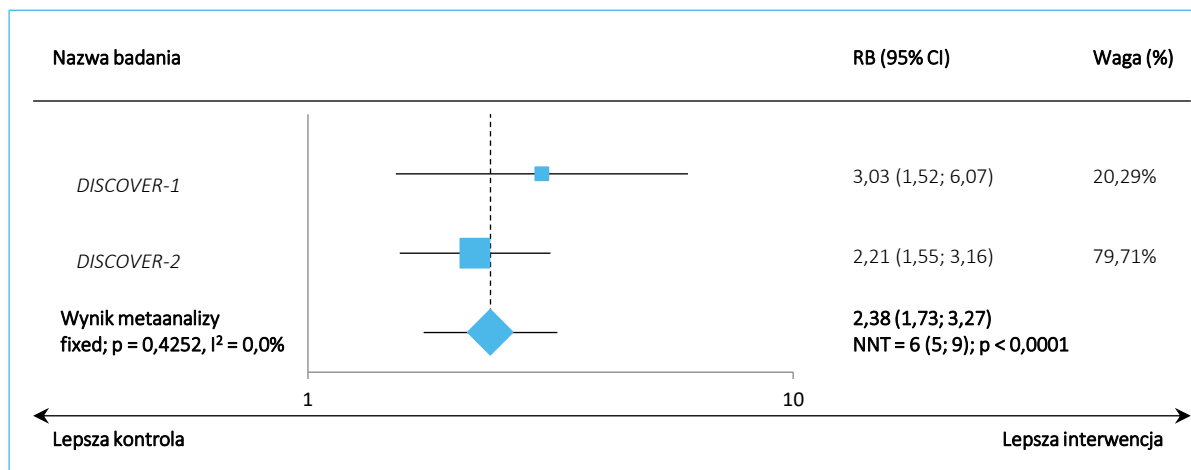
Wykres 12. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu *COSMOS*) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



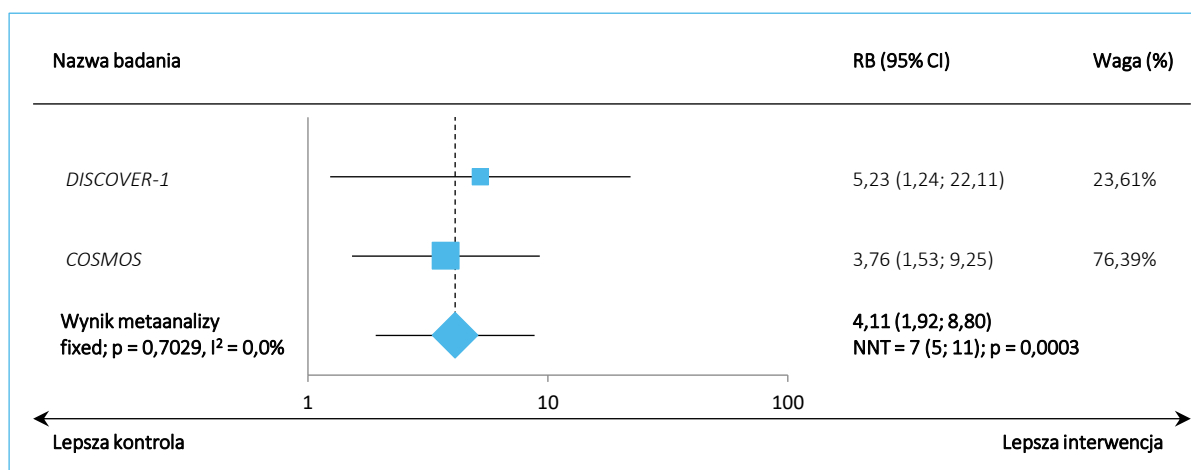
Wykres 13. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [*DISCOVER-1*] i 712 [*DISCOVER-2*] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



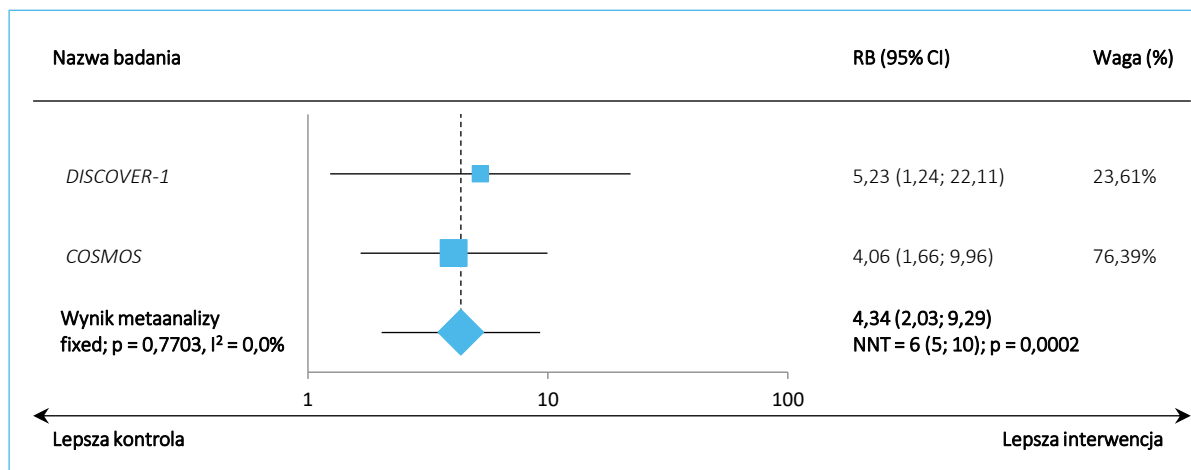
Wykres 14. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 15. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



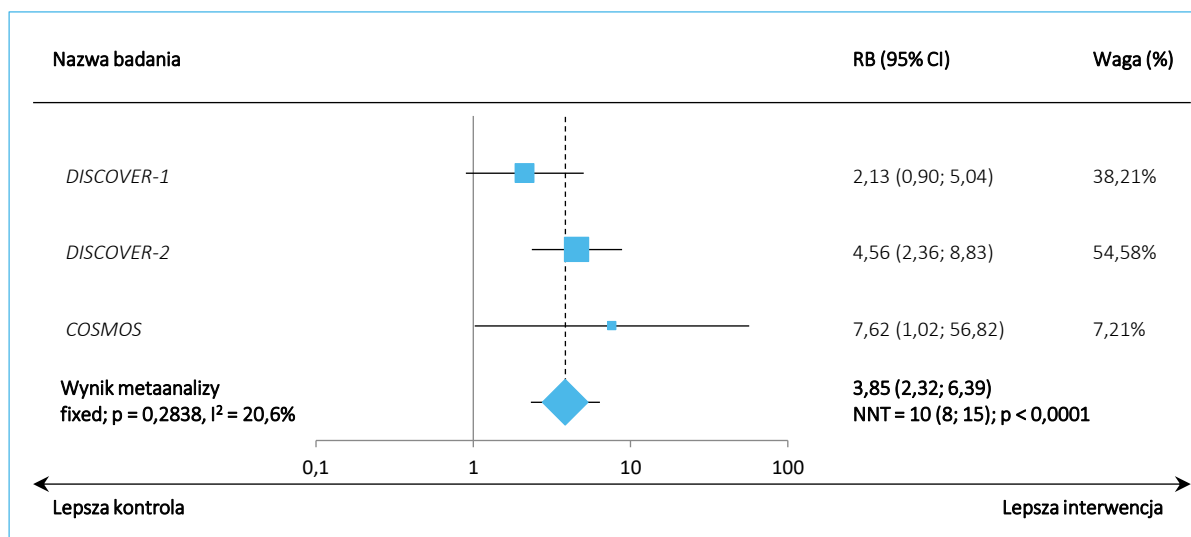
Wykres 16. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).



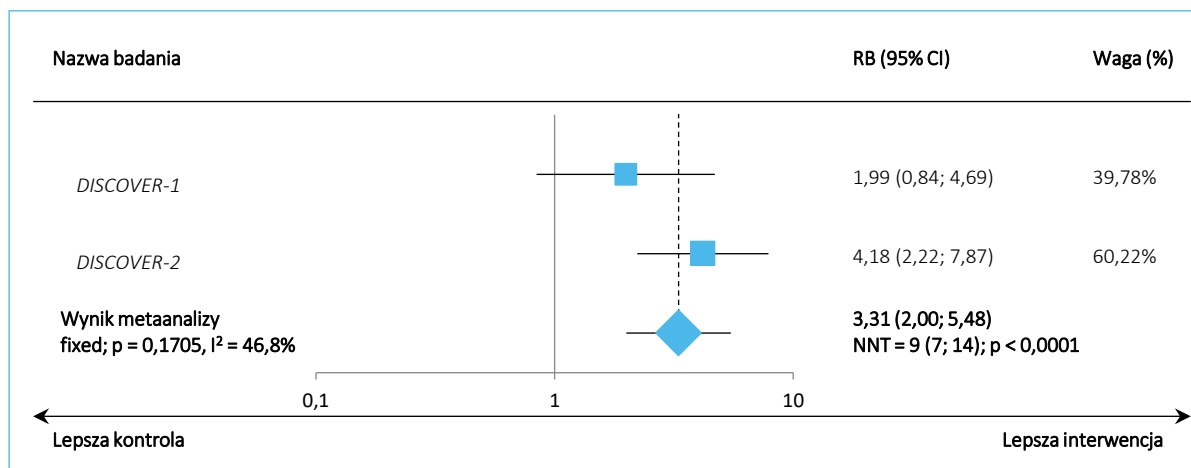
W przypadku oceny ACR70 istotne różnice na korzyść GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo odnotowano tylko w badaniu *DISCOVER-2* – dotyczyło to obu przeprowadzonych analiz (NRI i z wykorzystaniem danych dla chorych, którzy kontynuowali terapię po 24 tyg.), odpowiednio RB = 4,56 (95% CI: 2,36; 8,83),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 6; 12) i RB = 4,18 (95% CI: 2,22; 7,87),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 12). Podobnie było w próbie *COSMOS* – RB = 7,62 (95% CI: 1,02; 56,82),  $p = 0,0476$ , NNT = 15 (95% CI: 9; 40). Różnice między tymi grupami nie były natomiast znamienne w próbie *DISCOVER-1* – zarówno w populacji ogólnej, jak i podgrupach pacjentów wcześniej stosujących lub niestosujących inhibitorów TNF czy też chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze inhibitory TNF.

Przeprowadzone metaanalizy informacji z uwzględnionych badań potwierdziły wnioskowanie badań *DISCOVER-2* i *COSMOS*. Stosowanie GUS 100 Q8W prowadzi do istotnego zwiększenia odsetka pacjentów osiągających ACR70 w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 3,85 (95% CI: 2,32; 6,39),  $p < 0,0001$ , NNT = 10 (95% CI: 8; 15) dla analizy w populacjach ogólnych metodą NRI, RB = 3,31 (95% CI: 2,00; 5,48),  $p < 0,0001$ , NNT = 9 (95% CI: 7; 14) dla analizy w populacjach ogólnych i z uwzględnieniem chorych kontynuujących terapię po 24 tyg. z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz RB = 3,74 (95% CI: 2,20; 6,36),  $p < 0,0001$ , NNT = 8 (95% CI: 6; 12) dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, a także w obliczeniach z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, gdzie RB = 4,71 (95% CI: 1,01; 21,93),  $p = 0,0482$ , NNT = 20 (95% CI: 12; 66). Wyniki graficznie zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 17. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



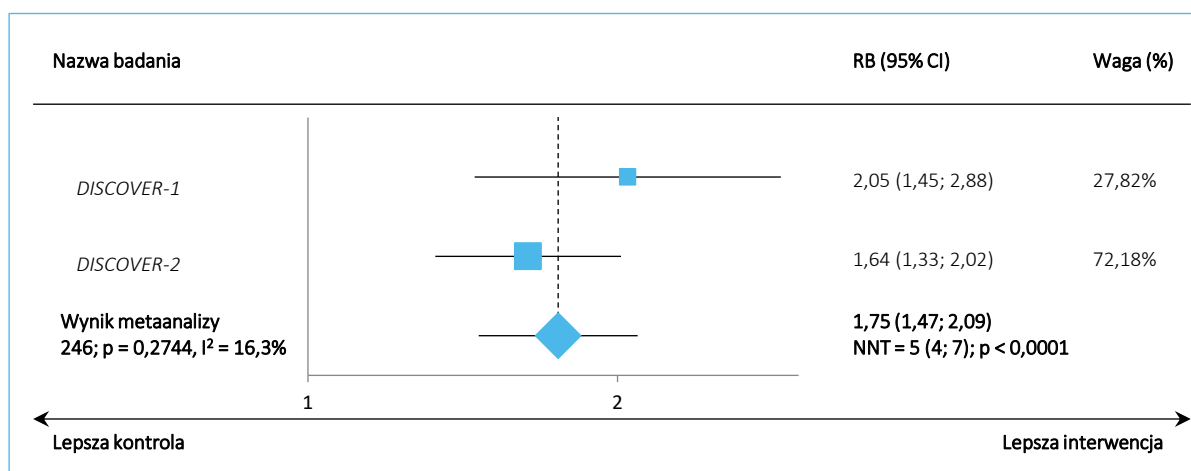
Wykres 18. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [*DISCOVER-1*] i 712 [*DISCOVER-2*] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



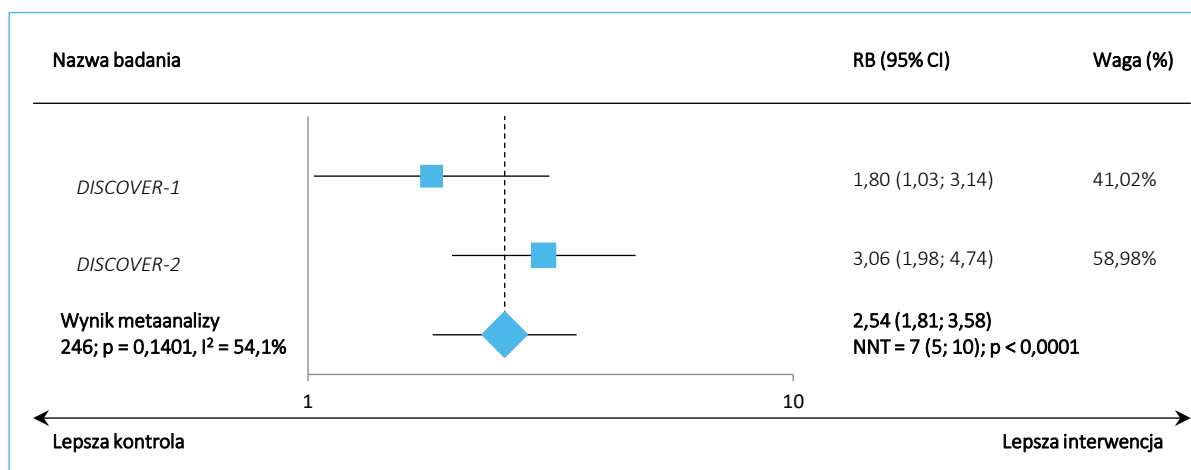




Wykres 21. Odsetek chorych z ACR20 w 16. tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 22. Odsetek chorych z ACR50 w 16. tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.1.1.1 ACR20 – analizy w podgrupach

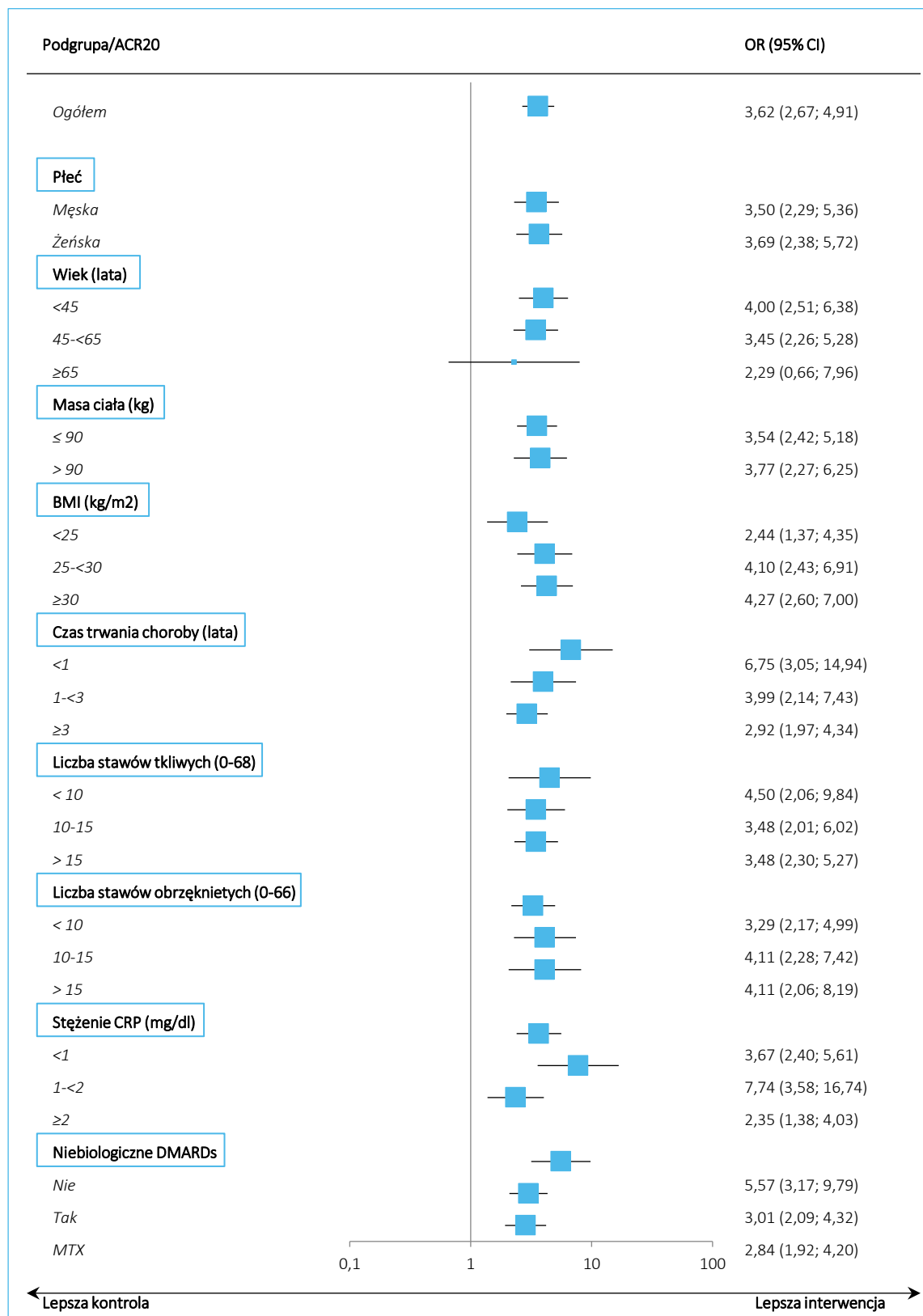
Na poniższych wykresach zaprezentowano informacje o analizach w podgrupach w obrębie ACR20 w poszczególnych uwzględnionych próbach – dla próby COSMOS przedstawiono wartości OR podane przez badaczy (*Coates 2021c*), natomiast dla badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* w celach porównawczych grafiki prezentują wartości OR obliczone przez autorów niniejszego raportu na podstawie danych spulowanych obu prób z posteru do doniesienia konferencyjnego *Deodhar 2020a*.

Wykazać można, że zarówno dla danych spulowanych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, jak i dla badania *COSMOS* wyniki ACR20 były spójne między populacją ogólną, a większością wyodrębnionych z uwagi na

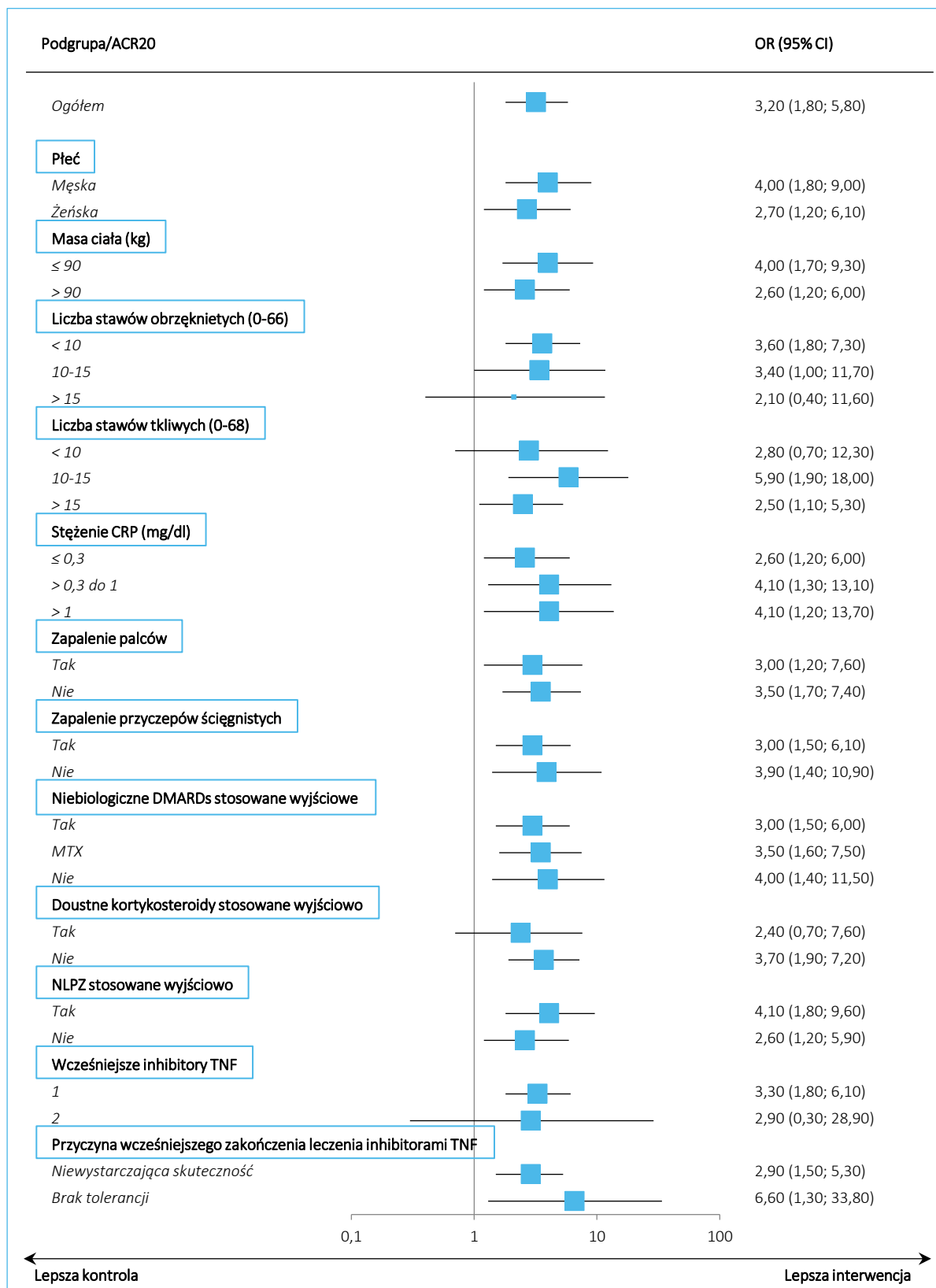
---

charakterystyki wyjściowe podgrup – w zaledwie kilku mniej licznych podgrupach różnice między grupami utraciły istotność statystyczną, jednak liczbowo dalej wskazywały na korzyść GUS 100 Q8W.

Wykres 23. ACR20 w 24 tyg. – analiza w podgrupach; DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (dane spulowane).



Wykres 24. ACR20 w 24 tyg. – analiza w podgrupach; badanie COSMOS.



Ponadto w publikacji *Deodhar 2020* do próby *DISCOVER-1* badacze wskazali, że w zaplanowanych wcześniej analizach w podgrupach wyniki oceny ACR w 24 tyg. były zbliżone do analizy głównej w obu schematach stosowania GUS – dotyczyło to zarówno podgrup wyróżnionych z uwagi na czynniki demograficzne (np. płeć, rasę, wagę), jak i wyjściową charakterystykę choroby (np. czas jej trwania czy wyjściową liczbę stawów obrzękniętych i tkliwych) oraz wcześniejsze stosowane terapie (np. wcześniejsze użycie inhibitorów TNF czy terapie stosowane w leczeniu ŁZS na początku badania). W ostatnim przypadku dodano, że dotyczy to zwłaszcza chorych stosujących metotreksat na początku badania (GUS 100 Q8W: 35/68 [52%]), jak i chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i bez takiej (odpowiednio GUS 100 Q8W: 23/41 [56%] vs 43/86 [50%]), w tym także chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inhibitory TNF (GUS 100 Q8W: 9/15 [60%]). Podobnie było w badaniu *DISCOVER-2* – w zaplanowanych wcześniej analizach w podgrupach wyniki oceny ACR w 24 tyg. były zbliżone do analizy głównej (dotyczyło to podgrup wyróżnionych z uwagi na czynniki demograficzne, wyjściową charakterystykę choroby, a także stosowane wcześniej i na początku badania leczenie). Badacze wskazali, że ACR20 w 24 tyg. była zbliżona do tej z analizy głównej także wśród pacjentów stosujących wyjściowo metotreksat (GUS 100 Q8W: 85/141 [60%]).

#### 5.4.1.1.1.2 Ocena składowych ACR20

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dane na temat zmian procentowych punktacji składowych ACR20 w 24 tyg. badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Informacje podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Zmiana procentowa składowych ACR20 w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana procentowa (SD)				
<b>Liczba stawów obrzękniętych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-73,3 (37,95)	-66,6 (47,09)	-49,5 (45,66)	-23,80 (-34,36;-13,24) p < 0,0001	-17,10 (-28,81;-5,39) p = 0,0042
<i>DISCOVER-2</i>	-73,1 (30,67)	-71,3 (34,06)	-53,9 (45,54)	-19,20 (-26,12;-12,28) p < 0,0001	-17,40 (-24,55;-10,25) p < 0,0001
<b>Liczba stawów tkliwych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-56,0 (41,76)	-53,7 (45,12)	-29,1 (53,54)	-26,90 (-38,99;-14,81) p < 0,0001	-24,60 (-37,13;-12,07) p = 0,0001

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana procentowa (SD)				
<i>DISCOVER-2</i>	-57,3 (34,98)	-54,2 (37,15)	-33,3 (44,87)	-24,00 (-31,17; -16,83) p < 0,0001	-20,90 (-28,22; -13,58) p < 0,0001
<b>Ocena bólu przez pacjenta w ramach ACR (N = 126 vs N = 123 vs N = 117 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-38,97 (43,873)	-32,65 (45,343)	-5,35 (53,599)	-33,62 (-45,99; -21,25) p < 0,0001	-27,30 (-39,89; -14,71) p < 0,0001
<i>DISCOVER-2</i>	-36,52 (38,423)	-38,06 (40,565)	-11,84 (48,324)	-24,68 (-32,46; -16,90) p < 0,0001	-26,22 (-34,15; -18,29) p < 0,0001
<b>Ocena aktywności choroby przez pacjenta (PtGA) (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-40,32 (42,037)	-37,16 (39,760)	-4,91 (65,728)	-35,41 (-49,34; -21,48) p < 0,0001	-32,25 (-46,03; -18,47) p < 0,0001
<i>DISCOVER-2</i>	-34,13 (51,445)	-37,05 (38,372)	-13,87 (45,650)	-20,26 (-28,94; -11,58) p < 0,0001	-23,18 (-30,68; -15,68) p < 0,0001
<b>Ocena aktywności choroby przez lekarza (PGA) (N = 127 vs N = 122 vs N = 117 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 238 vs N = 242 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-61,39 (31,234)	-53,43 (37,305)	-33,95 (34,349)	-27,44 (-35,70; -19,18) p < 0,0001	-19,48 (-28,57; -10,39) p < 0,0001
<i>DISCOVER-2</i>	-58,70 (28,255)	-57,22 (32,480)	-36,59 (33,740)	-22,11 (-27,67; -16,55) p < 0,0001	-20,63 (-26,52; -14,74) p < 0,0001
<b>HAQ-DI (N = 118 vs N = 121 vs N = 112 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 237 vs N = 233 vs N = 239 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-31,1750 (72,70079)	-8,7950 (148,19861)	-7,3745 (61,62081)	-23,80 (-41,19; -6,41) p = 0,0073	-1,42 (-30,19; 27,35) p = 0,9229
<i>DISCOVER-2</i>	-33,8837 (51,59441)	-25,2578 (63,15450)	-6,7995 (54,78602)	-27,08 (-36,64; -17,52) p < 0,0001	-18,46 (-29,14; -7,78) p = 0,0007
<b>CRP (N = 127 vs N = 123 vs N = 119 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 239 vs N = 243 vs N = 240 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-6,112 (148,2088)	-7,404 (101,4807)	31,628 (239,7722)	-37,74 (-87,94; 12,46) p = 0,1406	-39,03 (-85,70; 7,63) p = 0,1011
<i>DISCOVER-2</i>	-28,125 (87,7229)	-27,470 (109,5239)	19,263 (149,5120)	-47,39 (-69,23; -25,55) p < 0,0001	-46,73 (-70,04; -23,43) p < 0,0001

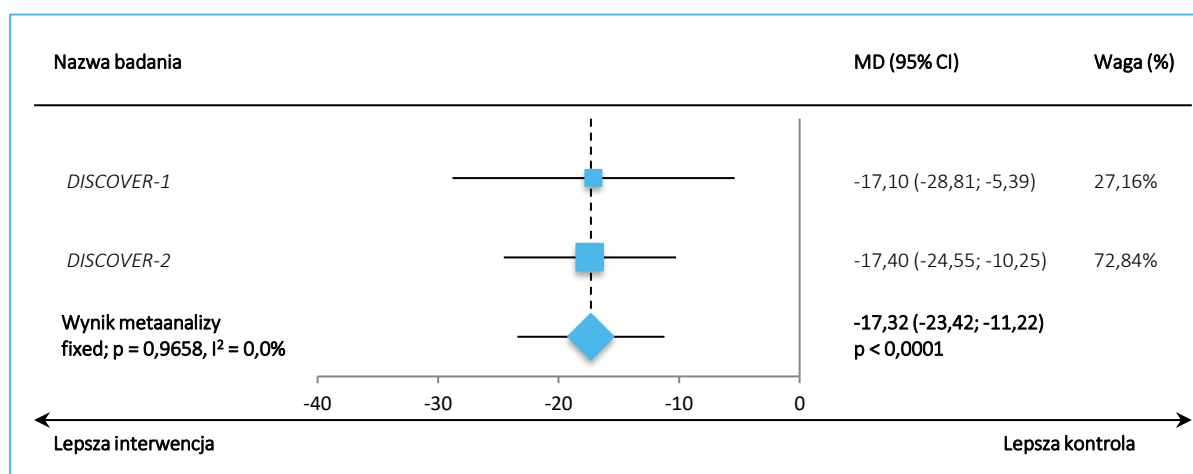
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tremfya® (guselkumab)

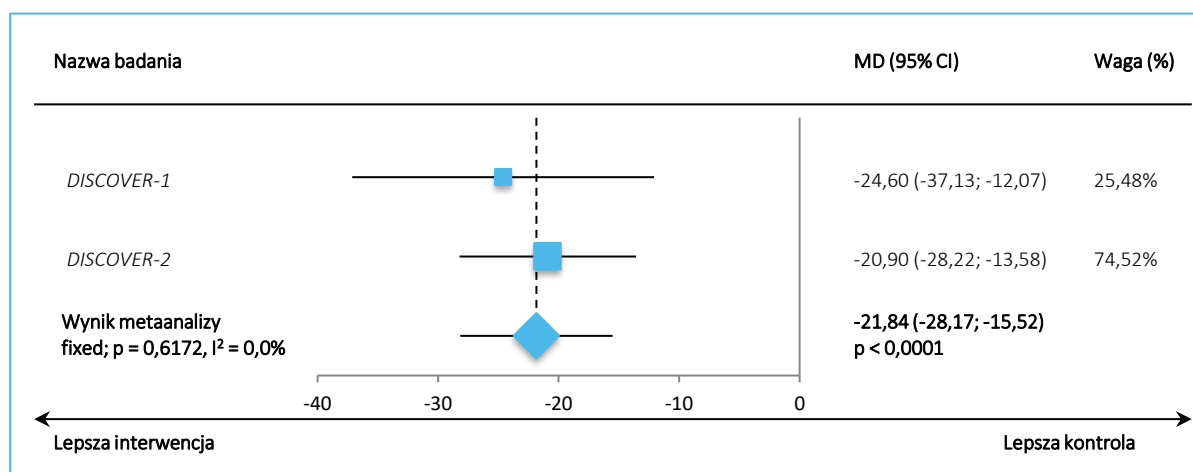
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Zmiana procentowa punktacji wszystkich składowych ACR20 była znacząco większa w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo tylko w badaniu *DISCOVER-2*. Z kolei w *DISCOVER-1* nie odnotowano istotnych różnic między tymi grupami dla oceny HAQ-DI i CRP. Natomiast wykonane metaanalizy wskazują, że podczas terapii GUS 100 Q8W zmiana procentowa wszystkich składowych ACR20 jest istotnie większa niż w grupie placebo – wartości WMD mieszczą się w przedziale od -16,40 p.p. do -45,20 p.p. Przeprowadzone obliczenia zaprezentowano graficznie na wykresach poniżej.

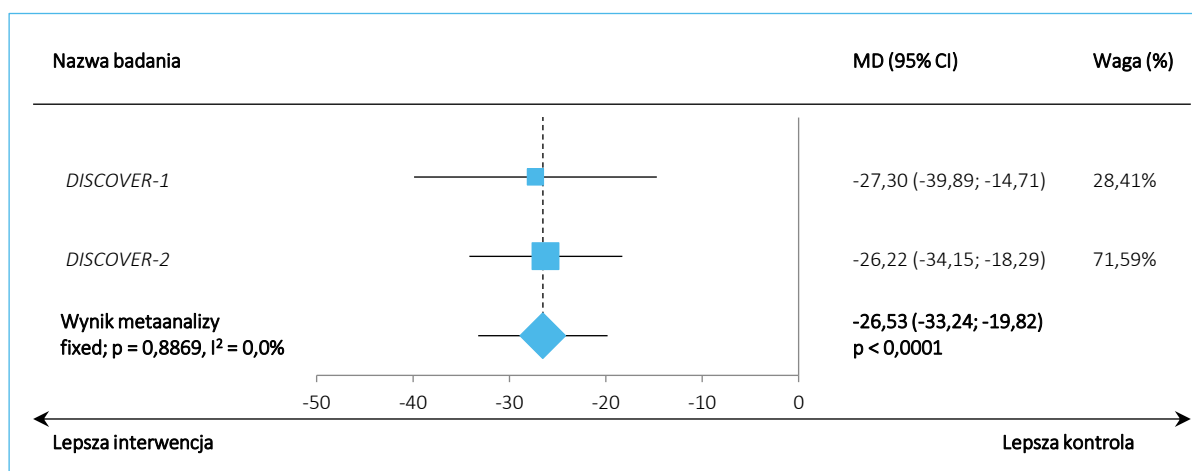
Wykres 25. Zmiana procentowa liczby stawów obrzękniętych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



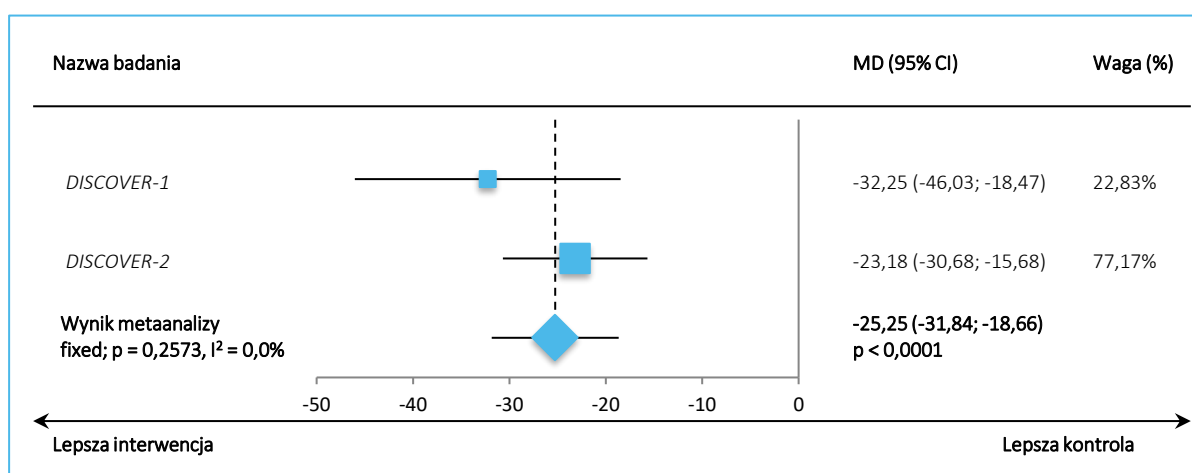
Wykres 26. Zmiana procentowa liczby stawów tkliwych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 27. Zmiana procentowa oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

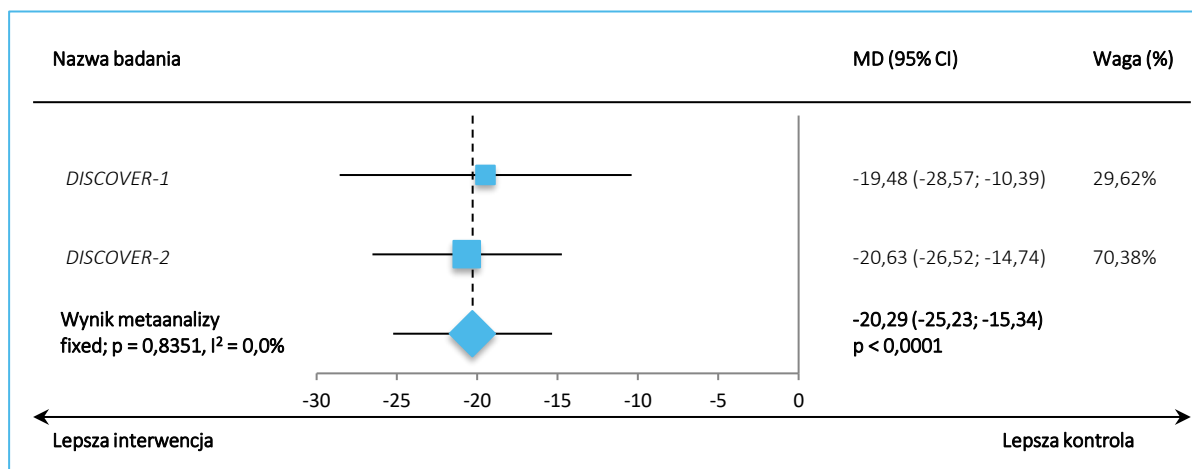


Wykres 28. Zmiana procentowa oceny aktywności choroby przez pacjenta w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

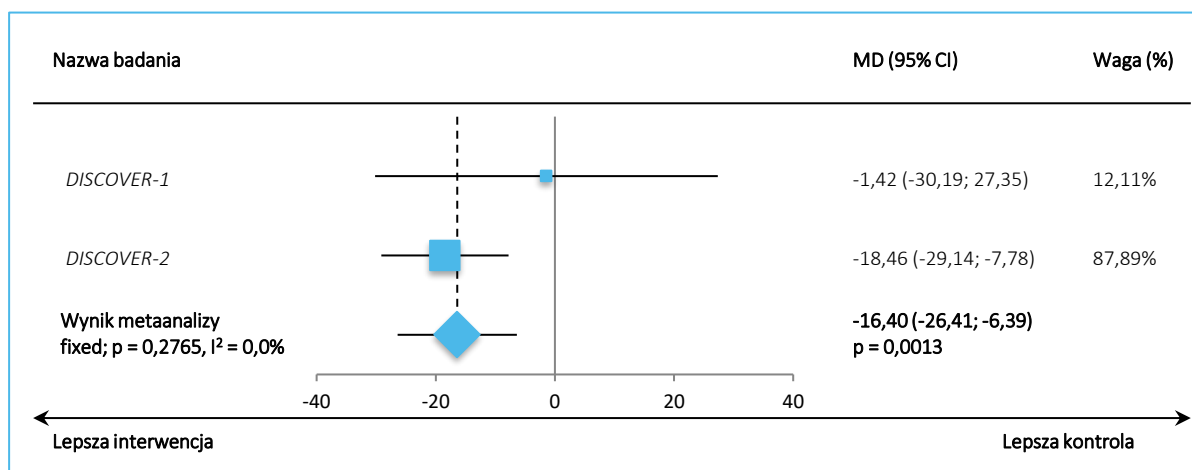




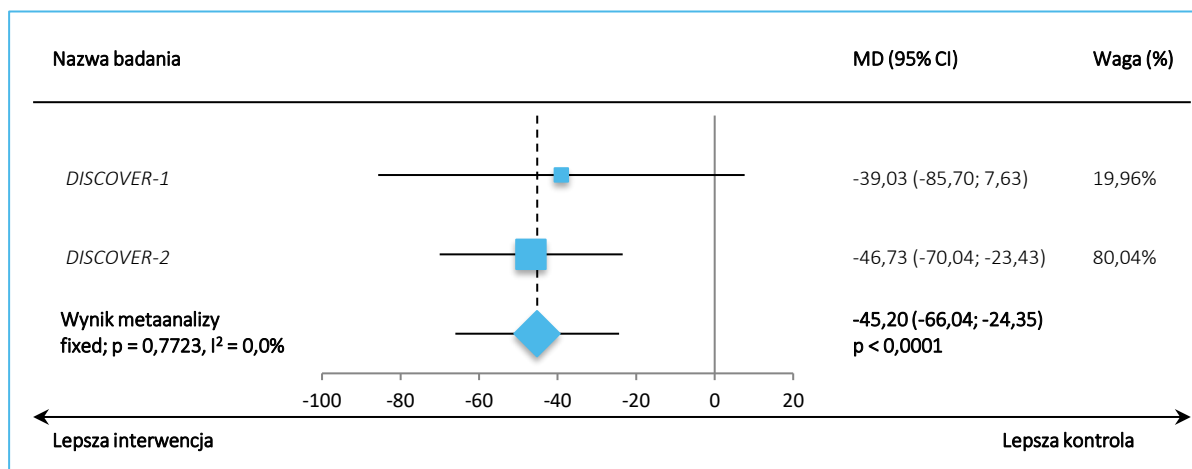
Wykres 29. Zmiana procentowa oceny aktywności choroby przez lekarza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 30. Zmiana procentowa punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 31. Zmiana procentowa stężenia CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Gottlieb 2020* przedstawiono dane na temat zmiany oceny aktywności choroby przez pacjenta oraz stężenie CRP, które wyniosły odpowiednio -2,4 (SD: 2,4) w grupie GUS 100 Q4W, -2,5 (SD: 2,5) w grupie GUS 100 Q8W i -1,2 (SD: 2,6) w grupie PBO oraz -1,04 (SD: 2,11) w grupie GUS 100 Q4W, -1,08 (SD: 2,20) w grupie GUS 100 Q8W i -0,54 (SD: 2,55) w grupie PBO (nie podano przy tym danych na temat liczebności tych grup).

Ponadto w publikacji *Coates 2021c* przedstawiono średnie zmiany (LSM) poszczególnych składowych ACR, które wyniosły dla GUS 100 Q8W i PBO w 24 tyg. badania *COSMOS* odpowiednio: -4,5 i -2,1 dla oceny stawów obrzękniętych ( $p < 0,001$ ), -7,2 i -3,3 dla oceny stawów tkliwych ( $p < 0,001$ ), -1,1 i -0,2 dla oceny bólu przez pacjenta ( $p < 0,001$ ), -2,4 i -0,9 dla oceny aktywności choroby przez lekarza ( $p < 0,001$ ), -1,2 i -0,2 dla oceny aktywności choroby przez pacjenta ( $p < 0,001$ ), -0,18 i -0,01 dla oceny HAQ-DI ( $p = 0,003$ ) oraz -0,3 i -0,1 dla oceny CRP ( $p = 0,01$ ) (liczebność grup odpowiednio 189 i 96).

#### 5.4.1.1.2 Zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*)

W badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* zaprezentowano informacje na temat odsetka pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo (dane pochodzą z publikacji *Mease 2020*, *McInnes 2021*, *McGonagle 2021* i *Coates 2021c*, chyba, że zaznaczono inaczej). Wyniki zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (Mease 2020, McInnes 2021, McGonagle 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p	
	n (% [95% CI])									
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	35/73 (47,9%** [bd.])	29/72 (40,3%** [bd.])	21/77 (27,3%** [bd.])	<b>1,76 (1,14; 2,72)</b> p = 0,0112	<b>0,21 (0,05; 0,36)</b> NNT = 5 (3; 19) p = 0,0076	<b>20% (5%; 35%),</b> p = 0,013	1,48 (0,93; 2,34) p = 0,0971	0,13 (-0,02; 0,28) p = 0,0909	13% (-2%; 28%), p = 0,094	
<i>DISCOVER-2</i>	74/170 (43,5%** [bd.])	85/158 (53,8%** [bd.])	54/178 (30,3%** [bd.])	<b>1,43 (1,08; 1,90)</b> p = 0,0117	<b>0,13 (0,03; 0,23)</b> NNT = 8 (5; 32) p = 0,0101	<b>12% (3%; 22%),</b> p = 0,0169	<b>1,77 (1,36; 2,31)</b> p < 0,0001	<b>0,23 (0,13; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	<b>23% (13%; 34%),</b> p < 0,0001	
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^^</sup>	109/243 (44,9%, [38,4%; 51,3%]***)	114/230 (49,6%, [42,9%; 56,2%]***)	75/255 (29,4%, [23,6%; 35,2%]***)	nd.#	nd.#	<b>15% (6%; 23%),</b> p = 0,0301 <sup>^</sup>	nd.#	nd.#	<b>20% (12%; 28%),</b> p = 0,0301 <sup>^</sup>	
<i>COSMOS</i>	nd.	50/126 (39,7%)	12/64 (18,8%)		nd.		<b>2,12 (1,22; 3,68)</b> p = 0,0079	<b>0,21 (0,08; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 13) p = 0,0014	<b>21,6% (8,8%; 34,4%),</b> p = 0,003	
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. – podgrupa chorych z łagodnym zapaleniem</b>										
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>***</sup>	38*/56 (67,9% [bd.])	42*/64 (65,6% [bd.])	26*/61 (42,6% [bd.])	<b>1,59 (1,13; 2,24)</b> p = 0,0078	<b>0,25 (0,08; 0,43)</b> NNT = 4 (3; 13) p = 0,0045	bd.	<b>1,54 (1,09; 2,17)</b> p = 0,0131	<b>0,23 (0,06; 0,40)</b> NNT = 5 (3; 17) p = 0,0080	bd.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100			Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p		
	n (% [95% CI])			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. – podgrupa chorych z umiarkowanym zapaleniem</b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2***	29*/54 (53,7% [bd.])	34*/60 (56,7% [bd.])	28*/74 (37,8% [bd.])	1,42 (0,97; 2,08) p = 0,0731	0,16 (-0,01; 0,33) p = 0,0721	bd.	<b>1,50 (1,04; 2,16)</b> p = 0,0307	<b>0,19 (0,02; 0,36)</b> NNT = 6 (3; 48) p = 0,0272	bd.
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. – podgrupa chorych z ciężkim zapaleniem</b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2***	39*/129 (30,2% [bd.])	40*/105 (38,1% [bd.])	25*/117 (21,4% [bd.])	1,41 (0,92; 2,19) p = 0,1182	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1097	bd.	<b>1,78 (1,17; 2,73)</b> p = 0,0076	<b>0,17 (0,05; 0,29)</b> NNT = 6 (4; 21) p = 0,0058	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *McInnes 2021*;

\*\*\* dane z publikacji *McGonagle 2021*;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

^ p dopasowane z użyciem *US procedure*;

^^ w posterze do doniesienia konferencyjnego *Deodhar 2020a* zaznaczono, że efekt leczenia GUS był mniej spójny w podgrupie chorych z ŁZS trwającą krócej niż rok, z < 10 stawami tkliwymi oraz wyjściowo niestosujących niebiologicznych DMARDs.

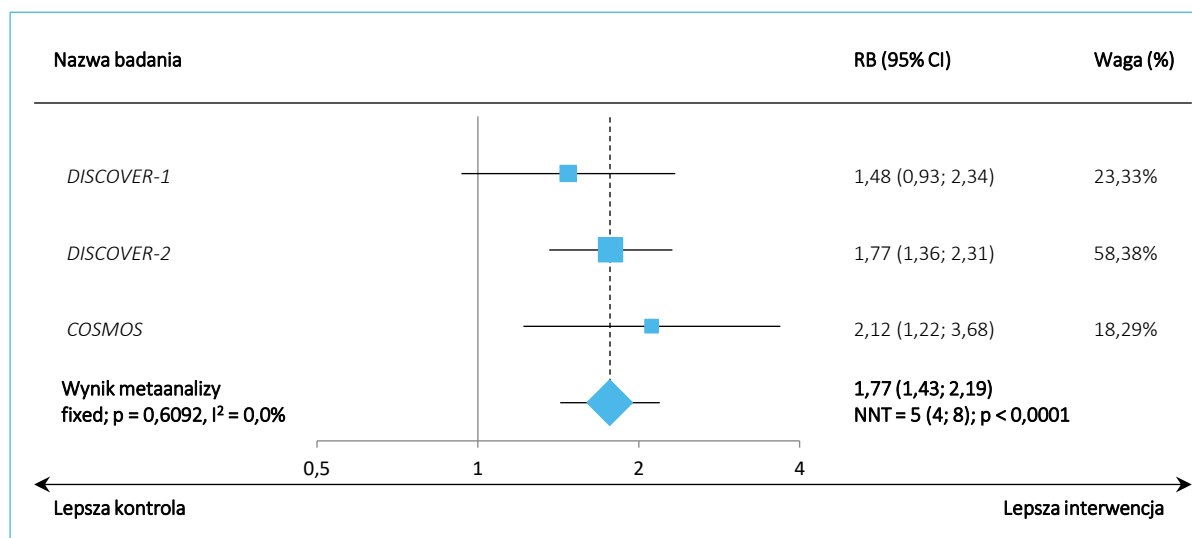
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W badaniu *DISCOVER-1* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W w porównaniu do chorych z grupy PBO. Natomiast w próbach *DISCOVER-2* i *COSMOS* prawdopodobieństwo takiego zdarzenia było istotnie, odpowiednio prawie 2 razy i ponad 2 większe w grupie GUS 100 Q8W, RB = 1,77 (95% CI: 1,36; 2,31),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 8) i RB = 2,12 (95% CI: 1,22; 3,68),  $p = 0,0079$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 13). Podobne wyniki odnotowano także w podgrupach wyróżnionych ze względu na nasilenia zapalenia przyczepów ścięgnistych, biorąc pod uwagę dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* – wartość RB mieściła się w zakresie od 1,50 do 1,78 i była znamienne statystycznie.

Metaanaliza danych z włączonych prób wykazała, że prawdopodobieństwo ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych było prawie 2-krotnie większe w grupie GUS 100 Q8W w odniesieniu do PBO, RB = 1,77 (95% CI: 1,43; 2,19),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Jej wynik zaprezentowano graficznie poniżej.

Wykres 32. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgnistych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



W publikacji *McGonagle 2021* podano również, że mediana czasu do ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych była krótsza u pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W (16 tyg.) w porównaniu do grupy PBO (24 tyg.). Badacze wskazali też, że wysoki odsetek ustępowania zapalenia przyczepów ścięgnistych po zastosowaniu GUS 100 Q8W obserwowano także w większości podgrup wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych, w tym także u pacjentów z dłuższym czasem trwania

choroby i większym zajęciem stawów i skóry. Wyjątek stanowiły podgrupy o relatywnie niskiej liczebności tj. chorzy z < 10 tkliwymi stawami wyjściowo, którzy otrzymywali GUS 100 Q8W.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Rahman 2021b* zaznaczono, że pacjenci leczeni GUS, u których wystąpiło ustąpienie zapalenie przyczepów ścięgniowych, mieli większe prawdopodobieństwo ustąpienia zapalenia palców.

#### 5.4.1.1.2.1 Wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniowych LEI (*Leeds Enthesitis Index*)

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat zmian wartości wskaźnika stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Leeds (LEI, z ang. *Leeds Enthesitis Index*) w 24 tyg. Wskaźnik służy do oceny stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*) na podstawie obecności lub braku tkliwości w 6 lokalizacjach: boczne nadkłykcie obu kości ramiennych, przyśrodkowe kłykcie obu kości udowych i przyczepy obu ścięgien Achillesa. Większy wynik oznacza większe obciążenie zapaleniem przyczepów mięśniowych (*Mease 2011a*).

Tabela 18. Zmiana wskaźnika oceniającego zapalenie przyczepów ścięgniowych Leeds w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Mease 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (95% CI, LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (95% CI, LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana wskaźnika LEI w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-1,75 (-2,13;-1,38), N = 73	-1,35 (-1,72;-0,98), N = 72	-1,01 (-1,37;-0,66), N = 77	<b>-0,74 (-1,24;-0,24), p = 0,0037</b>	-0,33 (-0,83; 0,16), p = 0,19
<i>DISCOVER-2</i>	-1,52 (-1,75;-1,29), N = 170	-1,60 (-1,84;-1,37), N = 158	-1,03 (-1,25;-0,81), N = 178	<b>-0,49 (-0,80;-0,19), p = 0,0017</b>	<b>-0,57 (-0,89;-0,26), p = 0,0003</b>
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-1,59 (-1,79;-1,38)	-1,52 (-1,73;-1,31)	-1,02 (-1,22;-0,82)	<b>-0,57 (-0,83;-0,31), p = 0,0017</b>	<b>-0,50 (-0,77;-0,23), p = 0,0003</b>

Istotnie większą redukcję wskaźnika LEI w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo stwierdzono tylko w badaniu *DISCOVER-2* – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,57 (95% CI: -0,89; -0,26), p = 0,0003. Różnice między grupami były również znamienne na korzyść GUS 100 Q8W dla danych połączonych z obu analizowanych badań, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,50 (95% CI: -0,77; -0,23), p = 0,0003.

Dodatkowo w publikacji *McGonagle 2021* odnaleziono informacje na temat zmian wartości wskaźnika stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Leeds w podgrupach z łagodnym (wskaźnik

LEI = 1), umiarkowanym (wskaźnik LEI = 2) i ciężkim (wskaźnik LEI = 3-6) takim zapaleniem, obecnym wyjściowo. Dane te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Zmiana wskaźnika oceniającego zapalenie przyczepów ścięgnistych Leeds w 24 tyg. z podziałem na wyjściowe zaawansowanie; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*McGonagle 2021*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI, LSM); SD				
<b>Zmiana wskaźnika LEI w 24 tyg. – podgrupa chorych z łagodnym zapaleniem (N = 56 vs N = 64 vs N = 61)</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-0,5 (-0,8;-0,2); 1,12*	-0,5 (-0,8;-0,3); 1,02*	-0,1 (-0,3; 0,2); 1,00*	<b>-0,40 (-0,79;-0,01)</b> <b>p = 0,0423</b>	<b>-0,40 (-0,75;-0,05)</b> <b>p = 0,0268</b>
<b>Zmiana wskaźnika LEI w 24 tyg. – podgrupa chorych z umiarkowanym zapaleniem (N = 54 vs N = 60 vs N = 74)</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-1,0 (-1,4;-0,7); 1,28*	-1,1 (-1,5;-0,8); 1,38*	-0,7 (-1,1;-0,4); 1,54*	-0,30 (-0,79; 0,19) p = 0,2297	-0,40 (-0,90; 0,10) p = 0,1132
<b>Zmiana wskaźnika LEI w 24 tyg. – podgrupa chorych z ciężkim zapaleniem (N = 129 vs N = 105 vs N = 117)</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-2,4 (-2,7;-2,1); 1,74*	-2,3 (-2,7;-1,9); 2,09*	-1,6 (-2,0;-1,3); 1,93*	<b>-0,80 (-1,26;-0,34)</b> <b>p = 0,0007</b>	<b>-0,70 (-1,23;-0,17)</b> <b>p = 0,0098</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmiany punktacji wskaźnika LEI w 24 tyg. podczas terapii GUS 100 Q8W zarówno w podgrupie pacjentów z wyjściowym łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, jak i ciężkim były istotnie większe w odniesieniu do placebo, odpowiednio MD = -0,40 (95% CI: -0,75; -0,05), p = 0,0268 i MD = -0,70 (95% CI: -1,23; -0,17), p = 0,0098. Nie stwierdzono znamienych różnic między GUS 100 Q8W, a PBO w analizowanym punkcie końcowym w podgrupie pacjentów z umiarkowanym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

#### 5.4.1.1.2.2 Odsetek chorych z noworozpoznany zapaleniem przyczepów ścięgnistych w 24 tyg.

W publikacji *McGonagle 2021* odnaleziono dane na temat odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w 24 tyg. bez względu na stopień ciężkości, jak i uwzględniając taki podział – informacje zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (McGonagle 2021).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. bez względu na ciężkość</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2	12*/130 (9,2%*)	8*/140 (5,7%*)	17*/115 (14,8%*)	0,62 (0,31; 1,25) p = 0,1842	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1832	<b>0,39 (0,17; 0,86)</b> p = <b>0,0204</b>	<b>-0,09 (-0,17; -0,02)</b> NNT = <b>12</b> (7; 66) p = <b>0,0184</b>
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2	8*/130 (6,2%)	2*/140 (1,4%)	6*/115 (5,2%)	1,18 (0,42; 3,30) p = 0,7530	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7515	0,27 (0,06; 1,33) p = 0,1084	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1000
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym umiarkowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2	2*/130 (1,5%)	4*/140 (2,8%)	9*/115 (7,8%)	<b>0,20 (0,04; 0,89)</b> p = <b>0,0349</b>	<b>-0,06 (-0,12; -0,01)</b> NNT = <b>16 (9; 107)</b> p = <b>0,0211</b>	0,37 (0,12; 1,15) p = 0,0864	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,0837
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym ciężkim zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2	2*/130 (1,5%)	2*/140 (1,4%)	2*/115 (1,7%)	0,88 (0,13; 6,18) p = 0,9016	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9019	0,82 (0,12; 5,74) p = 0,8428	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8440

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych bez względu na stopień ciężkości był istotnie niższy podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,86), p = 0,0204, NNT = 12 (95% CI: 7; 66). Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic między tymi grupami w analizie tego punktu końcowego z podziałem na nasilenie takiego zapalenia, tj. łagodnym, umiarkowanym czy ciężkim.

#### 5.4.1.1.3 Zapalenie palców (*dactylitis*)

W badaniach DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS podano również dane o odsetku pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo. Dane przedstawia tabela zamieszczona poniżej.



Tabela 21. Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Mease 2020, McInnes 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg.</b>									
DISCOVER-1	24/38 (63,2%^)	32/49 (65,3%^)	27/55 (49,1%^)	1,29 (0,90; 1,85) p = 0,1731	0,14 (-0,06; 0,34) p = 0,1732	13% (-7%; 34%), p = 0,21	1,33 (0,95; 1,86) p = 0,0977	0,16 (-0,03; 0,35) p = 0,0904	17% (-2%; 35%), p = 0,088
DISCOVER-2	77/121 (63,6%^)	63/111 (56,8%^)	38/99 (38,4%^)	<b>1,66 (1,25; 2,20)</b> p = 0,0005	<b>0,25 (0,12; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 9) p = 0,0001	<b>24% (12%; 37%),</b> p = 0,0003	<b>1,48 (1,10; 1,99)</b> p = 0,0100	<b>0,18 (0,05; 0,32)</b> NNT = 6 (4; 20) p = 0,0068	<b>19% (6%; 32%),</b> p = 0,0070
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§</sup>	101/159 (64%)	95/160 (59%)	65/154 (42%)		nd.#	<b>21% (10%; 32%),</b> p = 0,011		nd.#	<b>18% (7%; 29%),</b> p = 0,0301
COSMOS	nd.	30/67 (44,8%)	9/36 (25,0%)		nd.		1,79 (0,96; 3,35) p = 0,0677	<b>0,20 (0,01; 0,38)</b> p = 0,0360	<b>19,9% (2,7%; 37,1%),</b> p = 0,040

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

^ dane z publikacji McInnes 2021;

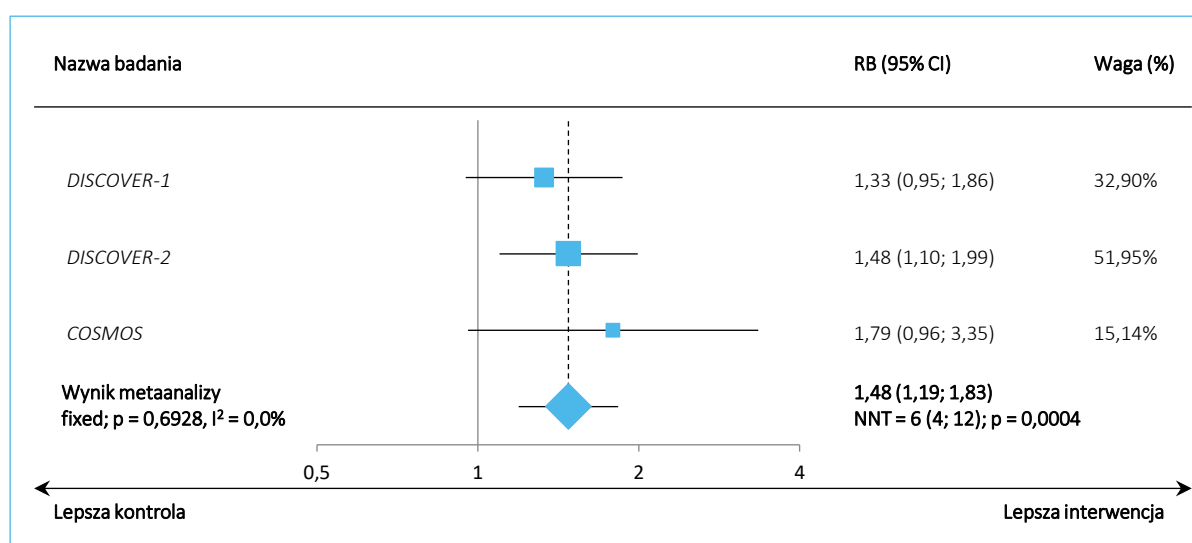
§ w posterze do doniesienia konferencyjnego Deodhar 2020a zaznaczono, że efekt leczenia GUS był mniej spójny w podgrupie chorych z ŁZS trwającą krócej niż rok, z &lt; 10 stawami tkliwymi oraz wyjściowo niestosujących niebiologicznych DMARDs.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W badaniach *DISCOVER-1* i *COSMOS* nie zaobserwowano znamienych różnic między GUS 100 Q8W a PBO w częstości uzyskiwania ustąpienia zapalenia palców w 24 tyg. Różnice te były istotne z kolei w próbie *DISCOVER-2* i wskazywały na ponad 1,5 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zdarzenia podczas terapii GUS 100 Q8W, RB = 1,48 (95% CI: 1,10; 1,99), p = 0,0100, NNT = 6 (95% CI: 4; 20). Wnioskowane to potwierdziła metaanaliza danych obu prób, w której RB wyniosło 1,48 (95% CI: 1,19; 1,83), p = 0,0004, NNT = 6 (4; 12), a której wynik zaprezentowano graficznie poniżej.

Wykres 33. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne).



Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Rahman 2021b* zaznaczono, że pacjenci leczeni GUS, u których wystąpiło ustąpienie zapalenie palców, mieli większe prawdopodobieństwo ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych.

#### 5.4.1.1.3.1 Wskaźnik zapalenia palców LDI (*Leeds Dactylitis Index*)

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat zmian wartości wskaźnika oceniającego stopień nasilenia zapalenie palców (LDI, z ang. *Leeds Dactylitis Index*) w 24 tyg. Mierzony jest stosunek obwodu zajętego palca do niezajętego odpowiedniego palca drugiej ręki, lub, w przypadku obecności zapalenia obu palców, do wartości normatywnej opartej na średnich populacyjnych. Stosunek ten mnożone jest przez współczynnik bolesności, mierzony w skali od 0 do 3, gdzie wyższa wartość oznacza większą bolesność stawów (*Healy 2007*).

Tabela 22. Zmiana wartości wskaźnika oceniającego zapalenie palców w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (Mease 2020).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (95% CI, LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (95% CI, LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI, LSM)				
<b>Zmiana wskaźnika LDI w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-5,82 (-7,82;-3, 83), N = 38	-6,11 (-7,81;-4,41), N = 49	-4,30 (-5,96;-2,63), N = 55	-1,53 (-4,00; 0,95), p = 0,22	-1,82 (-4,12; 0,49), p = 0,12
<i>DISCOVER-2</i>	-5,88 (-6,74;-5,01), N = 121	-5,95 (-6,83;-5,08), N = 111	-4,03 (-4,96;-3,10), N = 99	<b>-1,85 (-3,04;-0,65), p = 0,0025</b>	<b>-1,92 (-3,15;-0,70), p = 0,0020</b>
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-5,97 (-6,84;- 5,11)	-6,10 (-6,92;-5,27)	-4,21 (-5,05;-3,36)	<b>-1,77 (-2,87;-0,66), p = 0,0025</b>	<b>-1,89 (-2,99;-0,79), p = 0,0020</b>

Znamiennie większą redukcję wskaźnika LEI w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo stwierdzono tylko w badaniu *DISCOVER-2* – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -1,92 (95% CI: -3,15; -0,70), p = 0,0020. Różnice między grupami były też istotne na korzyść GUS 100 Q8W dla danych połączonych z obu analizowanych badań, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -1,89 (95% CI: -2,99; -0,79), p = 0,0020.

#### 5.4.1.1.4 Minimalna aktywność choroby MDA (*Minimal Disease Activity*)

Ocena częstości uzyskiwania minimalnej aktywności choroby (MDA, z ang. *Minimal Disease Activity*) w 24 tyg. stanowiła punkt końcowy wszystkich analizowanych prób. MDA oznaczało spełnienie  $\geq 5$  z 7 następujących kryteriów: liczba stawów tkliwych  $\leq 1$ , liczba stawów obrzękniętych  $\leq 1$ , ocena bólu przez pacjenta w ramach ACR  $\leq 15$ , ocena aktywności choroby przez pacjenta  $\leq 20$ , punktacja HAQ-DI  $\leq 0,5$  i liczba tkliwych punktów przyczepów  $\leq 1$ . Pozyskane dane przedstawia kolejna tabela.

Tabela 23. Odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p	
	n (%)									
<b>Odsetek pacjentów z MDA w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	39/128 (30,5%**)	29/127 (22,8%**)	14/126 (11,1%**)	<b>2,74 (1,57; 4,80)</b> p = 0,0004	<b>0,19 (0,10; 0,29)</b> NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	<b>19% (10%; 29%),</b> p = 0,0002	<b>2,06 (1,14; 3,70)</b> p = 0,0164	<b>0,12 (0,03; 0,21)</b> NNT = 9 (5; 39) p = 0,0119	<b>12% (3%; 21%),</b> p = 0,012	
<i>DISCOVER-2</i>	46/245 (19%)	62/248 (25%)	15/246 (6%)	<b>3,08 (1,77; 5,37)</b> p < 0,0001	<b>0,13 (0,07; 0,18)</b> NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001	<b>13% (7%; 18%),</b> p < 0,0001	<b>4,10 (2,40; 7,01)</b> p < 0,0001	<b>0,19 (0,13; 0,25)</b> NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	<b>19% (13%; 25%),</b> p < 0,0001	
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	85*/373 (22,8%)	91*/375 (24,3%)	29*/372 (7,8%)	nd.#	nd.#	<b>bd., p &lt; 0,001</b>	nd.#	nd.#	<b>bd., p &lt; 0,001</b>	
<i>COSMOS</i>	nd.	28/189 (14,8%)	3/96 (3,1%)		nd.		<b>4,74 (1,48; 15,20)</b> p = 0,0088	<b>0,12 (0,06; 0,18)</b> NNT = 9 (6; 19) p = 0,0002	<b>11,7% (5,6%; 17,7%),</b> p = 0,003	
<b>Odsetek pacjentów z MDA w 24 tyg. – pacjenci z badania <i>DISCOVER-1</i> wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i> <sup>**</sup>	29/90 (32,2%)	22/86 (25,6%)	13/87 (14,9%)	<b>2,16 (1,20; 3,87)</b> p = 0,0099	<b>0,17 (0,05; 0,30)</b> NNT = 6 (4; 20) p = 0,0056	bd.	1,71 (0,92; 3,17) p = 0,0879	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0792	bd.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
<b>Odsetek pacjentów z MDA w 24 tyg. – pacjenci z badania DISCOVER-1 wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
DISCOVER-1**	10/38 (26,3%)	7/41 (17,1%)	1/39 (2,6%)	<b>10,26 (1,38; 76,33)</b> <b>p = 0,0229</b>	<b>0,24 (0,09; 0,39)</b> <b>NNT = 5 (3; 12)</b> <b>p = 0,0017</b>	bd.	6,66 (0,86; 51,67) p = 0,0697	<b>0,15 (0,02; 0,27)</b> <b>p = 0,0234</b>	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Ritchlin 2021*;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Coates 2020* i *Coates 2021a*.

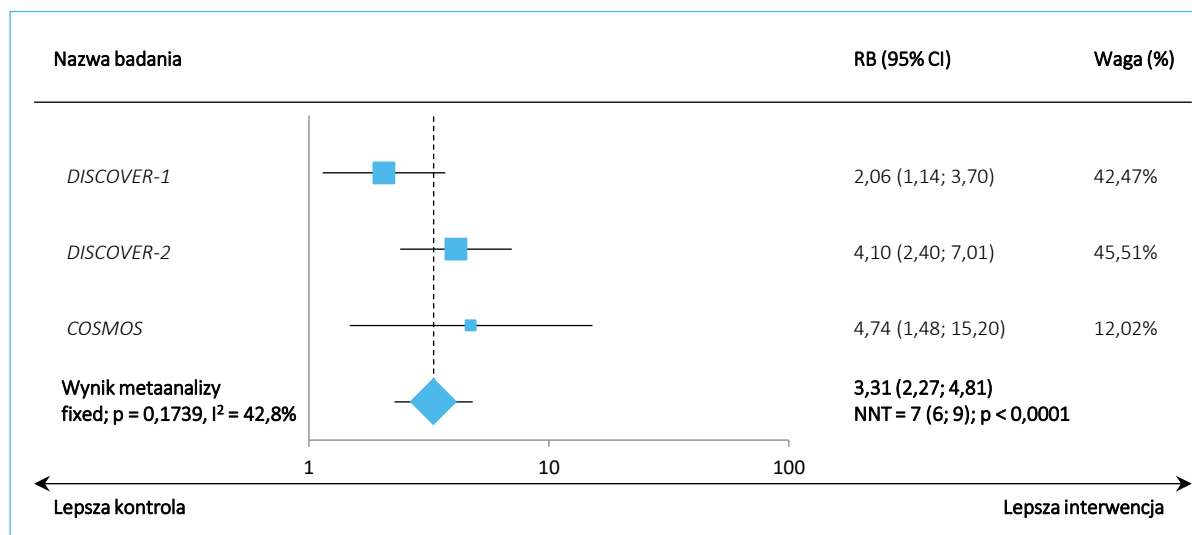
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

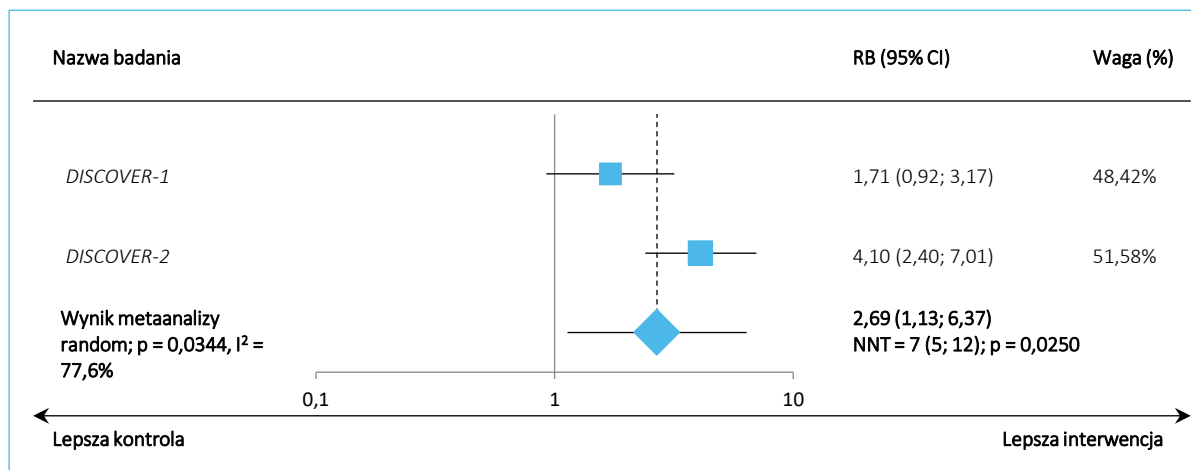
Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2*, ale także próbie *COSMOS* prawdopodobieństwo uzyskiwania minimalnej aktywności choroby było istotnie, odpowiednio o około 2, 4 i prawie 5 razy większe podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio  $RB = 2,06$  (95% CI: 1,14; 3,70),  $p = 0,0164$ ,  $NNT = 9$  (95% CI: 5; 39),  $RB = 4,10$  (95% CI: 2,40; 7,01),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 8) i  $RB = 4,74$  (95% CI: 1,48; 15,20),  $p = 0,0088$ ,  $NNT = 9$  (95% CI: 6; 19). Z kolei w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze otrzymywanie lub nie inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* różnice między tymi grupami nie były znamienne.

Metaanaliza danych z włączonych prób wskazuje, że prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnej aktywności choroby było podczas leczenia GUS 100 Q8W ponad 3 razy większe w porównaniu do PBO,  $RB = 3,31$  (95% CI: 2,27; 4,81),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 7$  (95% CI: 6; 9). Dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*  $RB$  wyniosło 2,69 (95% CI: 1,13; 6,37),  $p = 0,0250$ ,  $NNT = 7$  (95% CI: 5; 12). Natomiast metaanaliza danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* wykazała, że  $RB$  wyniosło 5,13 (95% CI: 1,87; 14,10),  $p = 0,0015$ ,  $NNT = 9$  (95% CI: 6; 15). Wyniki metaanaliz zaprezentowano na poniższych wykresach.

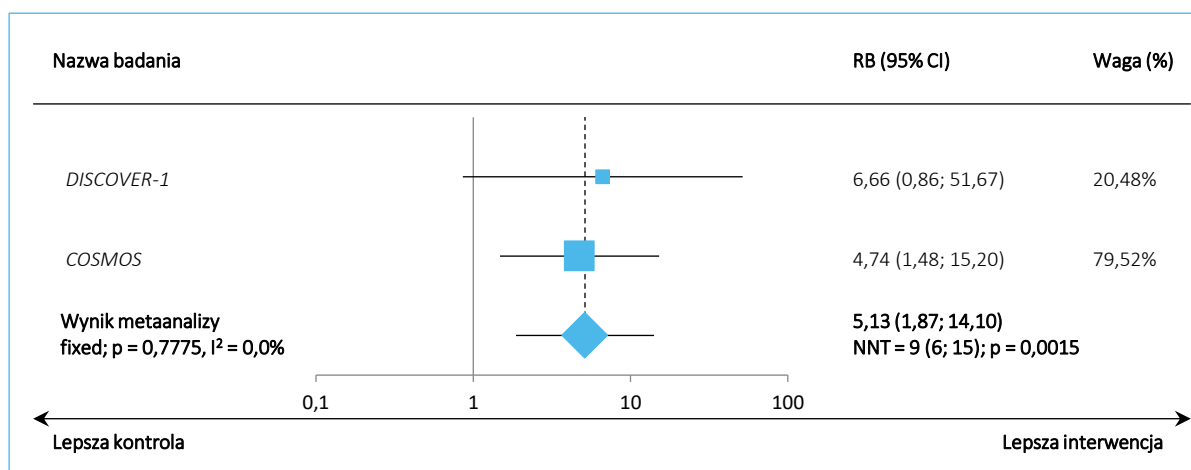
Wykres 34. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 35. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 36. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.1.5 Bardzo niska aktywności choroby VLDA (*Very Low Disease Activity*)

Ocena częstości uzyskiwania u pacjentów z bardzo niską aktywności choroby (VLDA, z ang. *Very Low Disease Activity*) w 24 tyg. stanowiła punkt końcowy wszystkich analizowanych prób. VLDA oznaczało spełnienie 7 następujących kryteriów: liczba stawów tkliwych  $\leq 1$ , liczba stawów obrzękniętych  $\leq 1$ , ocena bólu przez pacjenta w ramach ACR  $\leq 15$ , ocena aktywności choroby przez pacjenta  $\leq 20$ , punktacja HAQ-DI  $\leq 0,5$  i liczba tkliwych przyczepów  $\leq 1$ . Dane przedstawia poniższa tabela.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 24. Odsetek pacjentów z bardzo niską aktywności choroby w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Ritchlin 2021, McInnes 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W vs PBO			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	GUS 100 Q8W vs PBO		
	n (%)	n (%)	n (%)				RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
<b>Odsetek pacjentów z VLDA w 24 tyg.</b>									
DISCOVER-1 <sup>^</sup>	12*/128 (9,4%)	5*/127 (3,9%)	2*/126 <sup>^</sup> (1,6%)	<b>5,91 (1,35; 25,86)</b> p = 0,0184	<b>0,08 (0,02; 0,13)</b> NNT = 13 (8; 44) p = 0,0055	<b>bd., p = 0,007**</b>	2,48 (0,49; 12,55) p = 0,2721	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2526	<b>bd., p = 0,447**</b>
DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	12*/245 (4,9%)	11*/248 (4,4%)	3*/246 (1,2%)	<b>4,02 (1,15; 14,06)</b> p = 0,0296	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 28 (15; 155) p = 0,0174	<b>bd., p = 0,018**</b>	<b>3,64 (1,03; 12,88)</b> p = 0,0453	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 32 (17; 323) p = 0,0301	<b>bd., p = 0,032**</b>
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^^</sup>	24*/373 (6,4%)	16*/375 (4,4%)	5*/372 (1,3%)	nd. <sup>#</sup>		<b>bd., p &lt; 0,001</b>	nd. <sup>#</sup>		<b>bd., p &lt; 0,05</b>
COSMOS	nd.	7/189 (3,7%)	0/96 (0%)		nd.		7,66 (0,44; 132,69) p = 0,1618	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = 0,0197	3,7% (1,0%; 6,4%), p = 0,057

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z dokumentu EPAR 2020;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

<sup>^</sup> dane z publikacji Ritchlin 2021;<sup>^^</sup> dane z publikacji McInnes 2021;<sup>^^^</sup> dane z doniesień konferencyjnych Coates 2020, Coates 2021 i Coates 2021b.

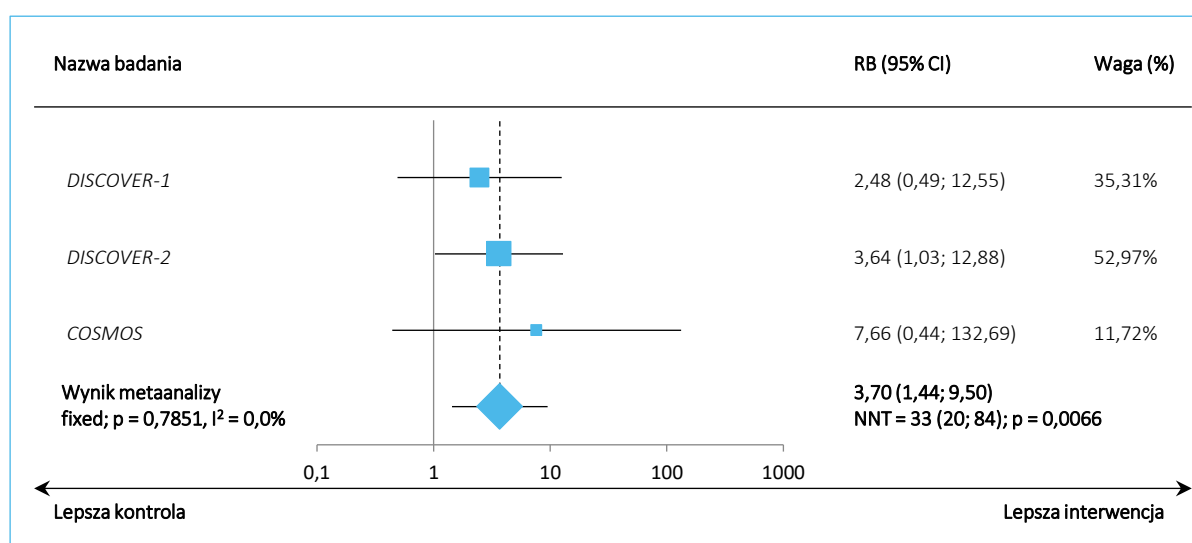
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



W badaniach *DISCOVER-1* i *COSMOS* nie zaobserwowano znamienych różnic między GUS 100 Q8W a PBO w częstości uzyskiwania VLDA w 24 tyg. Różnice te były istotne z kolei w próbie *DISCOVER-2* i wskazywały na ponad 3,6 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zdarzenia podczas terapii GUS 100 Q8W, RB = 3,64 (95% CI: 1,03; 12,88),  $p = 0,0453$ , NNT = 32 (95% CI: 17; 323). Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza analizowanych prób, w której RB wyniosło 3,70 (95% CI: 1,44; 9,50),  $p = 0,0066$ , NNT = 33 (20; 84), a której wynik przedstawia poniższy wykres.

Wykres 37. Odsetek chorych z VLDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.1.6 Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S)

Następna tabela zestawia informacje na temat zmiany punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS (z ang. *psoriatic arthritis-modified vdHS*). Skala vdHS umożliwia ocenę nasilenia choroby na podstawie obrazu stawów i szpar stawowych w obrazowaniu rentgenowskim. Pierwotnie była używana do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po modyfikacji (polegającej na uwzględnieniu w ocenie dodatkowo stawów międzypaliczkowych dalszych dłoni) może być stosowana także w przypadku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Ocena obejmuje stopień erozji stawu (nadżerki), zwężenie szpary stawowej, zwichnięcie lub podwichnięcie stawu, ankylozę, znaczną osteolizę (*gross osteolysis*) oraz obecność objawu „zatruganego ołówka” (*pencil in cup phenomenon*) w odniesieniu do określonych stawów rąk i stóp (*van der Heijde 2005*).

W publikacji *MclInnes2021* przedstawiono dane z drugiej analizy zdjęć radiograficznych dla pacjentów kontynuujących leczenie w 24 tyg. (przed zamknięciem bazy w 52 tyg., z uwzględnieniem 3 zdjęć – tydz. 0, 24 i 52 [lub przerwanie udziału w badaniu w okresie 24-52 tyg.]), natomiast w publikacji *MclInnes 2021a/doniesieniu konferencyjnym Mease2021b* zaprezentowano informacje z trzeciej analizy zdjęć radiograficznych dla pacjentów kontynuujących leczenie w 52 tyg. (przed końcowym zamknięciem bazy, z uwzględnieniem 4 zdjęć – tydz. 0, 24, 52 i 100 [lub przerwanie udziału w badaniu w okresie po 52 tyg.]).

Tabela 25. Zmiana punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS; badanie *DISCOVER-2* (*Mease 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Mediana zmiany (IQR); średnia zmiana (95% CI, LSM); średnia zmiana (SD)				
<b>Zmiana punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS w 24 tyg. – łącznie</b>					
<i>DISCOVER-2</i> (N = 221 vs N = 228 vs N = 215)	0,00 (-0,50; 0,50); 0,29 (-0,05; 0,63); 0,48 (2,70)^	0,00 (-0,50; 1,00); 0,52 (0,18; 0,86); 0,68 (2,36)^	0,00 (0,00; 1,00); 0,95 (0,61; 1,29); 1,12 (3,80)^	<b>-0,66 (-1,13;-0,19), p = 0,011</b>	-0,43 (-0,90; 0,03), p = 0,072
<i>DISCOVER-2^^</i> (N = 232 vs N = 238 vs N = 231)**	bd.; bd.; 0,46 (2,46)	bd.; bd.; 0,73 (2,5)	bd.; bd.; 1,00 (3,19)	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,54 (-1,06;-0,02) p = 0,0414*</b>	MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,27 (-0,79; 0,25) p = 0,3086*
<b>Zmiana punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS w 24 tyg. – ocena erozji stawu##</b>					
<i>DISCOVER-2</i> (N = 221 vs N = 228 vs N = 215)#	bd.; bd.; 0,27 (1,91)	bd.; bd.; 0,51 (1,96)	bd.; bd.; 0,73 (2,20)	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,46 (-0,85;-0,07) p = 0,0199*</b>	MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,22 (-0,61; 0,17) p = 0,2675*
<i>DISCOVER-2^^</i> (N = 232 vs N = 238 vs N = 231)	bd.; bd.; 0,31 (1,88)	bd.; bd.; 0,57 (2,04)	bd.; bd.; 0,75 (2,31)	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,44 (-0,82;-0,06) p = 0,0246*</b>	MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,18 (-0,57; 0,21) p = 0,3716*
<b>Zmiana punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS w 24 tyg. – ocena zwężenia szpary stawowej##</b>					
<i>DISCOVER-2</i> (N = 221 vs N = 228 vs N = 215)#	bd.; bd.; 0,21 (1,17)	bd.; bd.; 0,17 (0,69)	bd.; bd.; 0,39 (1,72)	MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,18 (-0,46; 0,10) p = 0,2026*	MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,22 (-0,47; 0,03) p = 0,0805*
<i>DISCOVER-2^^</i> (N = 232 vs N = 238 vs N = 231)	bd.; bd.; 0,15 (0,97)	bd.; bd.; 0,16 (0,78)	bd.; bd.; 0,25 (1,14)	MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,10 (-0,29; 0,09) p = 0,3095*	MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,09 (-0,27; 0,09) p = 0,3198*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* najmniejsza wykrywalna zmiana (*smallest detectable change*) wyniosła 1,85 dla tyg. 0-24, 1,91 dla tyg. 24-52 i 2,39 dla tyg. 0-52;

^ dane z publikacji *MclInnes 2021a*;

^^ dane z publikacji *MclInnes 2021*;

# dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021b*;

## na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano jeszcze inne wartości zmian – dla erozji stawu: 0,13 (95% CI: -0,12; 0,38) w grupie GUS 100 Q4W (N = 245), 0,36 (95% CI: 0,11; 0,61) w grupie GUS 100 Q8W (N = 248) i 0,58 (95% CI: 0,33; 0,83) w grupie PBO (N = 246); dla zwężenia szpary stawowej: 0,16 (95% CI: 0,02; 0,30) w grupie GUS 100 Q4W (N = 245), 0,16 (95% CI: 0,02; 0,30) w grupie GUS 100 Q8W (N = 248) i 0,37 (95% CI: 0,23; 0,51) w grupie PBO (N = 246).

Zarówno w ramach drugiej, jak i trzeciej analizy zdjęć radiograficznych nie stwierdzono znamienych różnic między grupą GUS 100 Q8W, a placebo w zmianie punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS – tak ogółem, jak i w ocenie erozji stawu i zwężenia szpary stawowej.

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono także informacje o odsetku pacjentów z badaniu *DISCOVER-2*, u których nie stwierdzono radiograficznej progresji ogółem, dotyczącej erozji stawu, jak i zwężenia szpary stawowej, w oparciu o najmniejszą wykrywalną zmianę punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono radiograficznej progresji ogółem, dotyczącej erozji stawu, jak i zwężenia szpary stawowej w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Brak radiograficznej progresji ogółem</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	219*/245 (89,3%)	218*/248 (87,8%)	212*/246 (86,4%)	1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2782	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2770	1,02 (0,95; 1,09) p = 0,5685	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5682
<b>Brak radiograficznej progresji dotyczącej erozji stawu</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	220*/245 (89,9%)	221*/248 (89,0%)	207*/246 (84,0%)	1,07 (1,00; 1,14) p = 0,0639	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0620	1,06 (0,99; 1,14) p = 0,1060	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1040
<b>Brak radiograficznej progresji dotyczącej zwężenia szpary stawowej</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	225*/245 (91,7%)	232*/248 (93,5%)	225*/246 (91,3%)	1,00 (0,95; 1,06) p = 0,8811	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,8811	1,02 (0,97; 1,08) p = 0,3794	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3786

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania braku radiograficznej progresji ogółem, jak i dotyczącej erozji stawu czy zwężenia szpary stawowej między grupą GUS 100 Q8W, a placebo.

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano także informacje o odsetku pacjentów z deformacjami o obrazie „zastruganego ołówka” (*pencil in cup*) lub uogólnioną osteolizą (*gross osteolysis*). Szczegóły prezentuje tabela poniżej – nie wykazano znamienych różnic między GUS 100 Q8W, a PBO w ocenie tego punktu końcowego.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 27. Odsetek pacjentów z deformacjami o obrazie „zastruganego ołówka” (*pencil in cup*) lub uogólnioną osteolizą (*gross osteolysis*) w 24 tyg.; badanie DISCOVER-2 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs
	n (%)			PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*
<b>Odsetek pacjentów z deformacjami o obrazie „zastruganego ołówka” (<i>pencil in cup</i>) lub uogólnioną osteolizą (<i>gross osteolysis</i>)</b>							
DISCOVER-2	9*/245 (3,8%)	9*/248 (3,6%)	12*/246 (4,9%)	0,75 (0,32; 1,75) p = 0,5111	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5092	0,74 (0,32; 1,73) p = 0,4932	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4915

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 5.4.1.1.7 Wskaźnik aktywności choroby DAS28-CRP (*Disease Activity Index Score 28*)

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) dla obu analizowanych prób odnaleziono dane na temat odsetka chorych z **odpowiedzią DAS28-CRP** w 24 tyg., którą zdefiniowano jako sumę dobrej (punktacja  $\leq 3,2$  i poprawa  $> 1,2$  punktu) lub umiarkowanej (punktacja  $> 3,2$  i poprawa  $> 1,2$  punktu lub punktacja  $\leq 5,1$  i poprawa od  $> 0,6$  do  $1,2$  punktu) odpowiedzi w tej skali. Ponadto autorzy podali też informacje na temat chorych z **remisją DAS28-CRP**, którą określono jako punktację  $< 2,6$  oraz **DAS28-CRP LDA**, którą zdefiniowano jako punktację  $\leq 3,2$  lub remisję.

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią i remisją DAS28-CRP w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs
	n (%)			PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*	PBO (95% CI), p*
<b>Odpowiedź DAS28-CRP<sup>^</sup></b>							
DISCOVER-1	98*/128 (76,6%)	90*/127 (70,9%)	56*/126 (44,4%)	1,72 (1,39; 2,14) p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>	0,32 (0,21; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	1,59 (1,27; 2,00) p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>	0,26 (0,15; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
DISCOVER-2	196*/245 (80,0%)	187*/248 (75,4%)	129*/246 (52,4%)	1,53 (1,33; 1,75) p < 0,0001	0,28 (0,20; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	1,44 (1,25; 1,65) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
<b>Remisja DAS28-CRP<sup>^</sup></b>							
DISCOVER-1	46*/128 (35,9%)	30*/127 (23,6%)	16*/126 (12,7%)	2,83 (1,69; 4,73) p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>	0,23 (0,13; 0,33) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	1,86 (1,07; 3,24) p = 0,0282; p = 0,025 <sup>^^</sup>	0,11 (0,02; 0,20) NNT = 10 (5; 66) p = 0,0228

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<i>DISCOVER-2</i>	57*/245 (23,3%)	61*/248 (24,6%)	16*/246 (6,5%)	3,58 (2,11; 6,05) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,23) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	3,78 (2,24; 6,37) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001
<b>DAS28-CRP LDA</b>							
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	74*/128** (57,8%)	55*/127** (43,3%)	22*/126** (17,5%)	3,31 (2,20; 4,98) p < 0,0001	0,40 (0,30; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	2,48 (1,62; 3,81) p < 0,0001	0,26 (0,15; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przyjęto liczebności grup, jak w dwóch poprzednich punktach końcowych;

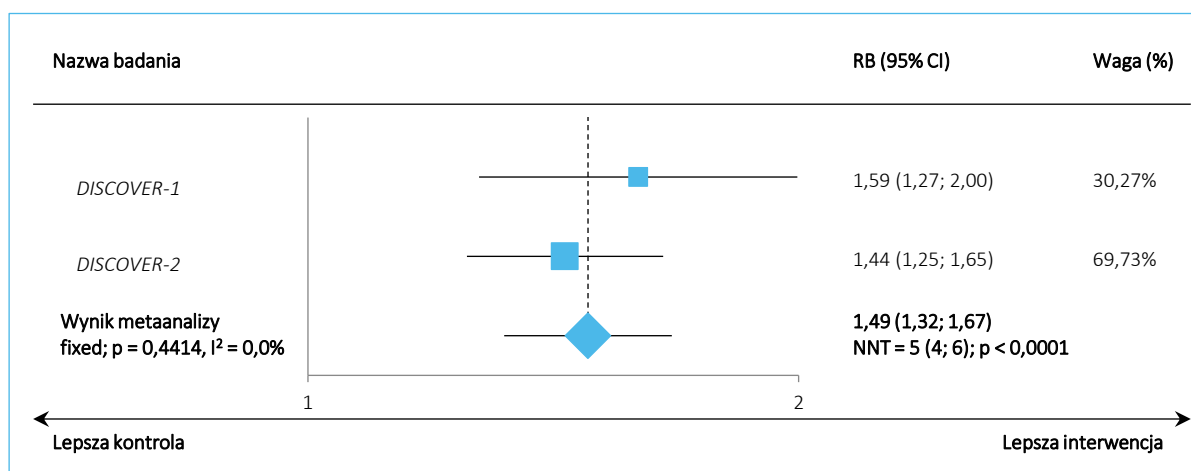
<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

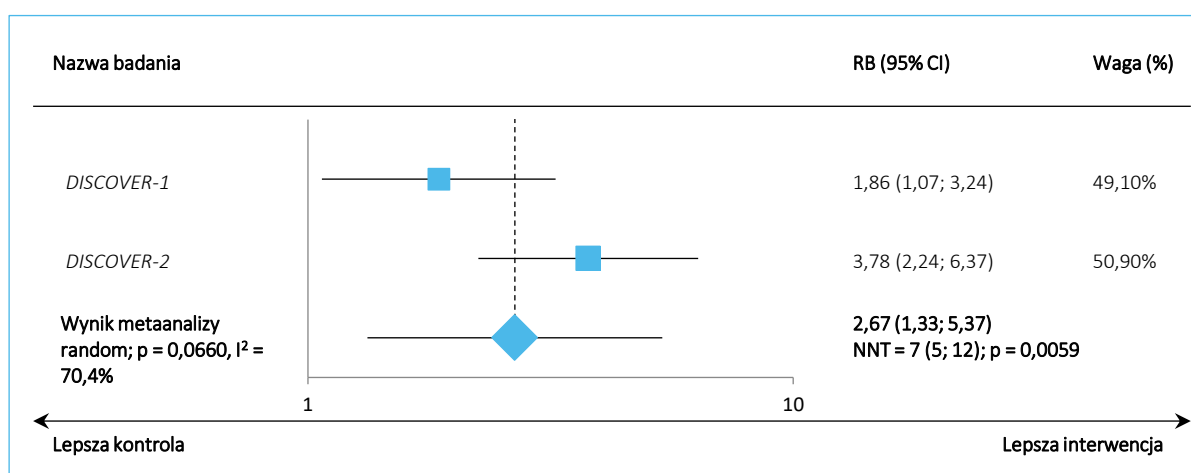
W obu analizowanych próbach odsetek chorych zarówno z odpowiedzią DAS28-CRP, jak i remisją DAS28-CRP, był istotnie większy podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO, odpowiednio RB = 1,59 (95% CI: 1,27; 2,00), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7) i RB = 1,86 (95% CI: 1,07; 3,24), p < 0,0282, NNT = 10 (95% CI: 5; 66) w badaniu *DISCOVER-1* oraz RB = 1,44 (95% CI: 1,25; 1,65), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 7) i RB = 3,78 (95% CI: 2,24; 6,37), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9) w badaniu *DISCOVER-2*. Także niska aktywność choroby wg DAS28-CRP występowała znamienne częściej u pacjentów z grupy GUS 100 Q8W, RB = 2,48 (95% CI: 1,62; 3,81), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7).

Wnioskowanie to potwierdziły metaanalizy danych z obu prób – prawdopodobieństwo uzyskiwania odpowiedzi DAS28-CRP było znamienne, 1,5 razy większe podczas leczenia GUS 100 Q8W niż otrzymywania PBO, natomiast remisji DAS28-CRP istotnie, ponad 2,5 razy większe, odpowiednio RB = 1,49 (95% CI: 1,32; 1,67), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i RB = 2,67 (95% CI: 1,33; 5,37), p = 0,0059, NNT = 7 (95% CI: 5; 12). Wyniki obliczeń graficznie zaprezentowano poniżej.

Wykres 38. Odsetek chorych z odpowiedzią DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 39. Odsetek chorych z remisją DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Ponadto w głównych publikacjach do analizowanych badań zaprezentowano też informacje odnośnie zmiany wyniku DAS28-CRP w 24 tyg. Wykazano, że średnia różnica zmian (LSM) w zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i próbie *DISCOVER-2* była istotnie większa w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio  $-0,73$  (95% CI:  $-0,98$ ;  $-0,48$ ),  $p < 0,0001$  i  $-0,61$  (95% CI:  $-0,80$ ;  $-0,43$ ),  $p < 0,0001$ . Podobne wnioskowanie wynika z danych spulowanych z obu prób – MD =  $-0,65$  (95% CI:  $-0,81$ ;  $-0,49$ ),  $p < 0,0001$ .

Tabela 29. Zmiana punktacji DAS28-CRP; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Deodhar 2020* i *Mease 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (LSM)			DAS28-CRP w 24 tyg.	
<i>DISCOVER-1</i>	-1,61 (-1,80;-1,42), N = 128	-1,43 (-1,61;-1,24), N = 127	-0,70 (-0,89;-0,51), N = 126	<b>-0,91 (-1,16;-0,66), p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,73 (-0,98;-0,48), p &lt; 0,0001</b>
<i>DISCOVER-2</i>	-1,62 (-1,76;-1,49), N = 245	-1,59 (-1,72;-1,45), N = 248	-0,97 (-1,11;-0,84), N = 246	<b>-0,65 (-0,83;-0,47), p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,61 (-0,80;-0,43), p &lt; 0,0001</b>
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	-1,61 (-1,72;-1,50), SD = 1,08*, N = 373	-1,52 (-1,64;-1,41), SD = 1,14*, N = 375	-0,87 (-0,99; -0,76), SD = 1,13*, N = 372	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,74 (95% CI: -0,90;-0,58) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,65 (95% CI: -0,81;-0,49) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

#### 5.4.1.1.8 Odpowiedź według kryteriów mPsARC (*Psoriatic Arthritis Responder Criteria*)

Ocena częstości osiągnięcia przez chorych z odpowiedzią mPsARC w 24 tyg. analizowano zarówno w próbie *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2*. Odpowiedź mPsARC zdefiniowano jako spełnienie  $\geq 2$  z 4 następujących kryteriów:  $\geq 30\%$  redukcja w liczbie stawów obrzękniętych,  $\geq 30\%$  redukcja w liczbie stawów tkliwych,  $\geq 20\%$  poprawa w ocenie zapalenia stawów przez pacjenta,  $\geq 20\%$  poprawa w ocenie aktywności choroby przez lekarza i  $\geq 1$  kryterium dotyczące stawów, spełnione bez pogorszenia pozostałych. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 30. Odsetek pacjentów z mPsARC w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (Coates 2020 i Coates 2021a).

Badanie <sup>^</sup>	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów z mPsARC w 24 tyg.<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	93*/128 (72,7%)	76*/127 (59,8%)	39*/126 (31,0%)	2,35 (1,77; 3,11) p < 0,0001	0,42 (0,31; 0,53) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	bd., p < 0,001	1,93 (1,44; 2,60) p < 0,0001	0,29 (0,17; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd., p < 0,001
DISCOVER-2	178*/245 (72,6%)	170*/248 (68,6%)	110*/246 (44,7%)	1,62 (1,39; 1,90) p < 0,0001	0,28 (0,20; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd., p < 0,001	1,53 (1,30; 1,80) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	bd., p < 0,001
<b>Odsetek pacjentów z mPsARC w 16 tyg.<sup>^**</sup></b>									
DISCOVER-1	87*/128 (68,0%)	82*/127 (64,6%)	46*/126 (36,5%)	1,86 (1,44; 2,41) p < 0,0001	0,31 (0,20; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	bd., p < 0,001	1,77 (1,36; 2,30) p < 0,0001	0,28 (0,16; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd., p < 0,001
DISCOVER-2	163*/245 (66,5%)	165*/248 (66,5%)	110*/246 (44,7%)	1,49 (1,26; 1,75) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd., p < 0,001	1,49 (1,26; 1,75) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd., p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w ramach PL adekwatna odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC ma być oceniana po 3 (±1) miesiącach – w niniejszej tabeli zaprezentowano informacje dla 16 tyg., co odpowiada przyjętej definicji i prezentuje dane po miesiącu od przyjęcia trzeciej dawki GUS 100 Q8W;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego Coates 2020 i Coates 2021a.

Zarówno w badaniu DISCOVER-1, jak i DISCOVER-2 prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mPsARC w 24 tyg. było znamienne, prawie 2 i ponad 1,5 razy większe w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 1,93 (95% CI: 1,44; 2,60), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6) i RB = 1,53 (95% CI: 1,30; 1,80), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Podobnie było w przypadku analizy dla 16 tyg. – RB = 1,77 (95% CI: 1,36; 2,30), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7) i RB = 1,49 (95% CI: 1,26; 1,75), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8).

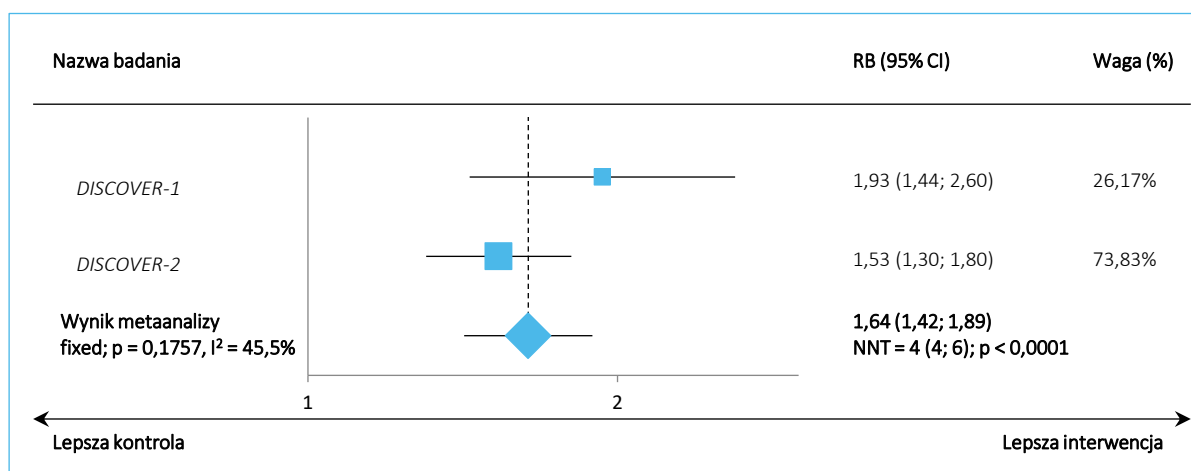
Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z analizowanych prób – RB dla 24 tyg. wyniosło 1,64 (95% CI: 1,42; 1,89), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 4; 6), a dla 16 tyg. 1,57 (95% CI: 1,37; 1,81), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Poniższe wykresy prezentują graficznie wykonane obliczenia.

Tremfya® (guselkumab)

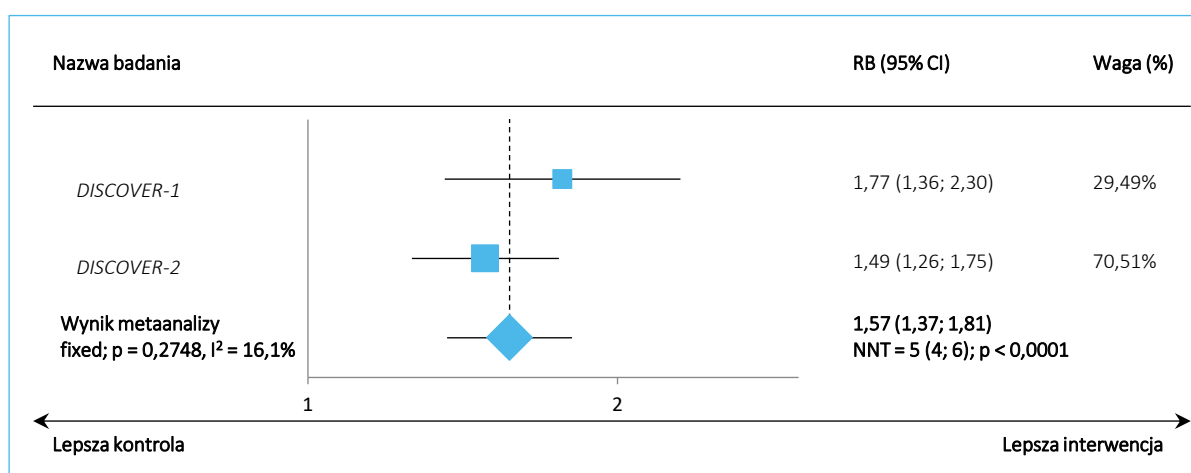
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Wykres 40. Odsetek chorych z mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 41. Odsetek chorych z mPsARC w 16 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.1.9 Złożony wskaźnik aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie GRACE

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dane na temat zmiany punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg. Wskaźnik GRACE =  $(1 - \text{AMDF}) \times 10$ , wynoszący od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Ten złożony wskaźnik został opracowany przez *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA). Z kolei wskaźnik AMDF (*The Arithmetic Mean of the Desirability Function*) obliczany jest na podstawie odpowiednio przekształconych parametrów: liczby tkliwych stawów spośród 68 ocenianych stawów, liczby obrzękniętych stawów spośród ocenianych 66 stawów,

wyniku HAQ-DI, ogólnej aktywności choroby ocenionej przez pacjenta w skali VAS, ogólnej aktywności choroby skóry ocenionej przez pacjenta w skali VAS, ogólnej aktywności zapalenia stawów ocenionej przez pacjenta w skali VAS, wyniku skali PASI, wskaźnika PsAQoL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life Index*), obliczanego na podstawie wyniku w kwestionariuszu HAQ oraz w kwestionariuszu SF-36 (domeny PCS i MCS) (*Helliwell 2013*). Dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 31. Zmiana punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (EPAR 2020).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg. (N = 127<sup>^^</sup> vs N = 125<sup>^^</sup> vs N = 125<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 243<sup>^^</sup> vs N = 245<sup>^^</sup> vs N = 244<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-2,735 (-3,001;-2,468); SD = 1,53*	-2,368 (-2,636;-2,099); SD = 1,53*	-0,854 (-1,122;-0,586); SD = 1,53*	<b>-1,88</b> <b>(-2,26; -1,50)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>	<b>-1,51</b> <b>(-1,89; -1,13)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>
<i>DISCOVER-2</i>	-2,589 (-2,786;-2,392); SD = 1,57*	-2,593 (-2,789;-2,397); SD = 1,57*	-1,198 (-1,395;-1,001); SD = 1,57*	<b>-1,39</b> <b>(-1,67; -1,11)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>	<b>-1,40</b> <b>(-1,67; -1,12)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>

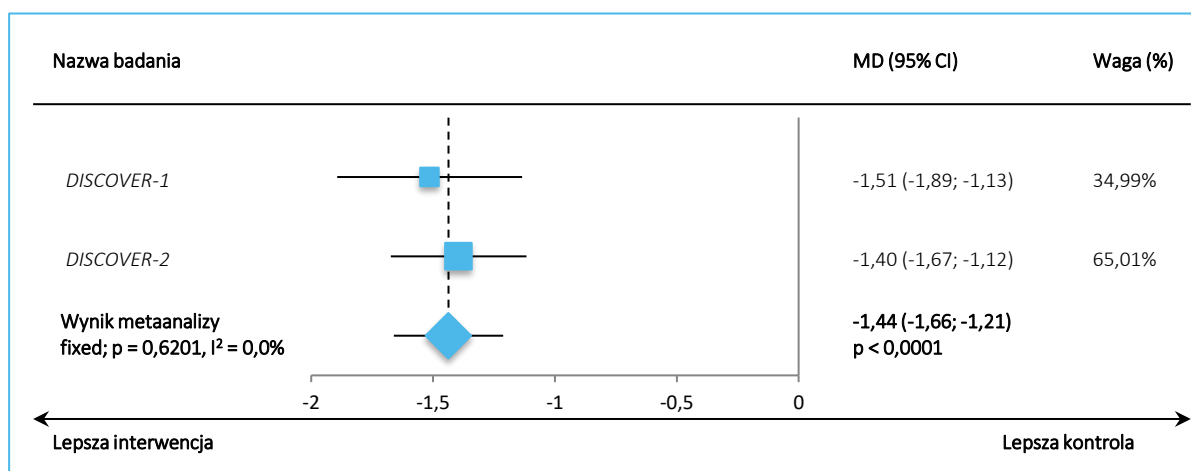
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

<sup>^^</sup> dane z dokumentu EPAR 2020.

Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* w grupie GUS 100 Q8W odnotowano istotnie większą redukcję wskaźnika GRACE w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio MD = -1,51 (95% CI: -1,89; -1,13), p < 0,0001 i MD = -1,40 (95% CI: -1,67; -1,12), p < 0,0001. Potwierdza to wykonana metaanaliza danych z obu analizowanych prób, w której WMD wyniosło -1,44 (95% CI: -1,66; -1,21), p < 0,0001.

Wykres 42. Zmiana punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Dodatkowo na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dane o odsetku chorych z LDA na podstawie wskaźnika GRACE z badania *DISCOVER-1*, które przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Prawdopodobieństwo uzyskania niskiej aktywności choroby w ramach analizy z wykorzystaniem tego wskaźnika było istotnie, o około 2,5 razy większe podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, RB = 2,58 (95% CI: 1,50; 4,44), p = 0,0006, NNT = 6 (95% CI: 4; 12).

Tabela 32. Odsetek pacjentów z LDA na podstawie wskaźnika GRACE w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie <sup>^</sup>	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek pacjentów z LDA na podstawie wskaźnika GRACE w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i>	54*/128 (42,2%)	39*/127 (30,7%)	15*/126 (11,9%)	3,54 (2,11; 5,94) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,58 (1,50; 4,44) p = 0,0006	0,19 (0,09; 0,29) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 5.4.1.1.10 Zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (*Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index*)

W dokumencie *EPAR 2020* i na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dane na temat zmiany punktacji skali MCPDAI w 24 tyg. badania *DISCOVER-2*. Skala mCPDAI ocenia 4 obszary (stawy, skórę, przyczepy ścięgna i zapalenie palców). Wyniki mCPDAI oblicza się na podstawie następujących kryteriów:

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

stawy (66 obrzekniętych i 68 tkliwych stawów), punktacji HAQ, skali PASI, stanu zapalenia palców i przyczepów ścięgniastych. Dla każdego obszaru przypisuje się punkty w zakresie 0-3 zgodnie z wcześniej określonymi wartościami odcięcia. Wyniki dla każdego obszaru są następnie sumowane, aby dać ostateczny wynik mieszczący się w przedziale od 0 do 12 (*Helliwell 2014*).

Dane zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej – wskazują, że w grupie GUS 100 Q8W redukcja punktacji w skali mCPDAI jest statystycznie większa niż w grupie PBO, MD = -1,64 (95% CI: -2,01; -1,27),  $p < 0,0001$ .

Tabela 33. Zmiana punktacji skali mCPDAI w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* (*EPAR 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji skali mCPDAI w 24 tyg. (N = 239<sup>^^</sup> vs N = 243<sup>^^</sup> vs N = 240<sup>^^</sup>)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-3,09 (-3,35;-2,83); SD = 2,05*	-2,94 (-3,20;-2,68); SD = 2,07*	-1,30 (-1,57;-1,04); SD = 2,09*	<b>-1,79</b> <b>(-2,16; -1,42)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>	<b>-1,64</b> <b>(-2,01; -1,27)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

#### 5.4.1.1.11 Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Tabela przedstawiona poniżej prezentuje dane odnośnie zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. Skala BASDAI została opracowana jako przedmiot samooceny zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (objawów osiowych). Metodologia oceny polega na sześciu pytaniach dotyczących pięciu głównych objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Osoby z zapaleniem kręgosłupa i jednocześnie obwodowym zapaleniem stawów jako pierwotnym objawem artretycznym ŁZS mogą być ocenione w tej skali za pomocą VAS (0 do 10 cm), aby wskazać poziom objawów w trakcie tygodnia w następujących podskalach: zmęczenia, ból kręgosłupa, ból stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, jakościowa sztywność poranna i ilościowa sztywność poranna. Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby (*Zochling 2006*).

Informacje odnaleziono w publikacji *Mease 2021* – analiza została przeprowadzona wśród 312 pacjentów z ŁZS, u których stwierdzono zajęcie osiowe i którzy mieli udokumentowane badaniem obrazowym zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w przeszłości (n = 211, badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) lub

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

radiograficznie potwierdzone zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w momencie skryningu (n = 101; badanie DISCOVER-1).

Tabela 34. Zmiana punktacji skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (Mease 2021).

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 83)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana wyniku ogólnego skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
DISCOVER-1 (N = 20 vs N = 24 vs N = 23)	-2,074 (-3,006;-1,142); SD = 1,99*	-2,665 (-3,503;-1,826); SD = 1,99*	-0,919 (-1,795;-0,043); SD = 2,03*	-1,16 (-2,36; 0,05) p = 0,0600	<b>-1,74 (-2,89;-0,59)</b> p = 0,0031
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD]; N = 82 vs N = 68 vs N = 96)#	-2,5 (-2,9;-2,0)/ -2,5 (2,0)	-2,4 (-3,0;-1,8)/ -2,6 (2,4)	-1,2 (-1,7;-0,7)/ -1,4 (2,4)	<b>-1,10 (-1,75;-0,45)</b> p = 0,0009	<b>-1,20 (-1,95;-0,45)</b> p = 0,0016
DISCOVER-1 i DI- SCOVER-2	-2,7^^ (-3,2;-2,2); SD = 2,49*	-2,7^^ (-3,2;-2,2); SD = 2,32*	-1,3^^ (-1,8;-0,9); SD = 2,41*	<b>-1,40 (-2,07;-0,73)^</b> p < 0,0001; p < 0,0001**	<b>1,40 (-2,07;-0,73)^</b> p < 0,0001; p < 0,0001**
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej zmęczenie skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
DISCOVER-1 i DI- SCOVER-2	-2,6 (-3,2;-2,1); SD = 2,74*	-2,7 (-3,2;-2,1); SD = 2,56*	-1,5 (-2,0;-1,0); SD = 2,68*	<b>-1,10 (-1,84;-0,36)</b> p = 0,0038; p ≤ 0,002***	<b>-1,20 (-1,94;-0,46)</b> p = 0,0016; p ≤ 0,002***
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej ból kręgosłupa skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
DISCOVER-1 (śred- nia zmiana [SD]; N = 20 vs N = 24 vs N = 22)###	-1,9 (2,4)	-2,8 (3,3)	-1,1 (2,2)	-0,80 (-2,20; 0,60) p = 0,2617	<b>-1,70 (-3,31;-0,09)</b> p = 0,0384
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD]; N = 82 vs N = 68 vs N = 96)#	-2,2 (-2,7;-1,7)/ -2,3 (2,6)###	-2,3 (-2,9;-1,7)/ -2,5 (2,8)###	-0,9 (-1,5;-0,4)/ -1,1 (2,5)###	<b>-1,20 (-1,95;-0,45)</b> p = 0,0018	<b>-1,40 (-2,23;-0,57)</b> p = 0,0010
DISCOVER-1 i DI- SCOVER-2	-2,5^^^ (-3,0;-1,9); SD = 2,74*	-2,7^^^ (-3,2;-2,1); SD = 2,56*	-1,2^^^ (-1,7;-0,7); SD = 2,68*	<b>-1,30 (-2,04;-0,56)</b> p = 0,0006; p < 0,001**	<b>-1,50 (-2,24;-0,76)</b> p < 0,0001; p < 0,0001**
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej ból stawów obwodowych skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
DISCOVER-1 (śred- nia zmiana [SD]; N = 20 vs N = 24 vs N = 22)####	-2,0 (2,9)	-2,5 (3,1)	-1,5 (2,1)	-0,50 (-2,04; 1,04) p = 0,5257	-1,00 (-2,52; 0,52) p = 0,1970
DISCOVER-2 (śred- nia zmiana [SD]; N =	-2,88 (2,17)	-2,90 (2,68)	-1,40 (2,91)	<b>-1,48 (-2,24; -0,72)</b> p = 0,0001	<b>-1,50 (-2,38;-0,62)</b> p = 0,0009

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 83)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
80 vs N = 65 vs N = 92)###					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i>	-2,9 (-3,4;-2,3); SD = 2,74*	-2,8 (-3,4;-2,2); SD = 2,79*	-1,2 (-1,8;-0,7); SD = 2,94*	<b>-1,70 (-2,48;-0,92)</b> p < 0,0001; p ≤ 0,002***	<b>-1,60 (-2,41;-0,79)</b> p = 0,0001; p ≤ 0,002***
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej zapalenie przyczepów ścięgnistych skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i>	-2,7 (-3,2;-2,1); SD = 2,74*	-2,7 (-3,3;-2,2); SD = 2,56*	-1,5 (-2,0;-0,9); SD = 2,94*	<b>-1,20 (-1,98;-0,42)</b> p = 0,0025; p ≤ 0,002***	<b>-1,20 (-1,98;-0,42)</b> p = 0,0025; p ≤ 0,002***
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej jakościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i>	-3,2 (-3,7;-2,6); SD = 2,74*	-2,8 (-3,4;-2,2); SD = 2,79*	-1,6 (-2,2;-1,1); SD = 2,94*	<b>-1,60 (-2,38;-0,82)</b> p < 0,0001; p ≤ 0,002***	<b>-1,20 (-2,01;-0,39)</b> p = 0,0038; p ≤ 0,002***
<b>Zmiana wyniku podskali oceniającej ilościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i>	-2,6 (-3,2;-2,0); SD = 2,98*	-2,4 (-3,2;-2,2); SD = 2,32*	-1,2 (-1,7;-0,6); SD = 2,68*	<b>-1,40 (-2,18;-0,62)</b> p = 0,0004; p ≤ 0,002***	<b>-1,20 (-1,91;-0,49)</b> p = 0,0009; p ≤ 0,002***

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Mease 2021*;

\*\*\* dane z doniesienia konferencyjnego *Gottlieb 2021*;

# dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*;

### w doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio -2,26 (SD: 2,57, N = 80), -2,54 (SD: 2,70, N = 65) i -1,13 (SD: 2,48, N = 92);

### dane z doniesienia konferencyjnego *Nash 2021*;

^ badacze podali, że różnice obu grup GUS vs PBO wyniosła -1,3 (95% CI: -1,9; -0,7);

^^ w doniesieniu konferencyjnym *Helliwell 2020* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio -2,68, -2,67 i -1,35;

^^^ w doniesieniu konferencyjnym *Helliwell 2020* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio -2,48, -2,73 i -1,30.

Odnalezione dane wskazują, że podczas stosowania GUS 100 Q8W w porównaniu do grupy PBO redukcje zarówno w ogólnej punktacji, jak i poszczególnych podskali skali BASDAI są istotnie większe. Dotyczy to zarówno poszczególnych prób, jak i danych spulowanych dla nich w przypadku ogólnego wyniku skali BASDAI, jak i jej podskali oceniającej ból kręgosłupa i stawów obwodowych (dla danych połączonych MD wyniosły odpowiednio -1,40 [95% CI: -2,07; -0,73], p < 0,0001, -1,50 [95% CI: -2,24; -0,76], p < 0,0001 i 1,60 [95% CI: -2,41; -0,79]) oraz danych spulowanych w przypadku pozostałych podskali.

Ponadto w publikacji *Mease 2021* przedstawiono również dane na temat odsetka chorych, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w skali BASDAI (BASDAI50). W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono też informacje o BASDAI20, BASDAI70 i BASDAI90.

Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (Mease 2021).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**	
	n (%)									
<b>Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-1</i> <sup>§</sup>	7*/20 (35,0%)	10*/24 (41,7%)	3*/23 (13,0%)	2,68 (0,80; 9,02) p = 0,1106	0,22 (-0,03; 0,47) p = 0,0855	bd.	3,19 (1,00; 10,15) p = 0,0490	0,29 (0,05; 0,53) NNT = 4 (2; 22) p = 0,0197	bd.	
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	30*/79 (38%***)	25*/62 (40%***)	19*/89 (21%***)	1,78 (1,09; 2,90) p = 0,0208	0,17 (0,03; 0,30) NNT = 7 (4; 34) p = 0,0172	bd., p < 0,05#	1,89 (1,14; 3,12) p = 0,0128	0,19 (0,04; 0,34) NNT = 6 (3; 25) p = 0,0125	bd., p < 0,05#	
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	36/95 (37,9%^^)	34/84 (40,5%^^)	21/110 (19,1%^^)	nd.##, p < 0,01**	nd.##	19% (7%; 31%), p = 0,0044	nd.##, p < 0,01**	nd.##	21% (9%; 34%), p = 0,0054	
<b>Odsetek chorych z BASDAI20 w 24 tyg.^^^</b>										
<i>DISCOVER-1</i> <sup>§</sup>	13*/20 (65,0%)	17*/24 (70,8%)	6*/23 (26,1%)	2,49 (1,17; 5,32) p = 0,0185	0,39 (0,11; 0,66) NNT = 3 (2; 9) p = 0,0056	bd.	2,72 (1,30; 5,66) p = 0,0077	0,45 (0,19; 0,70) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0006	bd.	
<i>DISCOVER-2</i>	57*/83 (68,7%)	40*/67 (59,7%)	39*/92 (42,4%)	1,62 (1,23; 2,14) p = 0,0007	0,26 (0,12; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0003	bd.	1,41 (1,03; 1,92) p = 0,0298	0,17 (0,02; 0,33) NNT = 6 (4; 55) p = 0,0285	bd.	
<b>Odsetek chorych z BASDAI70 w 24 tyg.^^^</b>										
<i>DISCOVER-1</i> <sup>§</sup>	1*/20 (5,0%)	7*/24 (29,2%)	2*/23 (8,7%)	0,58 (0,06; 5,88) p = 0,6408	-0,04 (-0,19; 0,11) p = 0,6283	bd.	3,35 (0,78; 14,50) p = 0,1051	0,20 (-0,01; 0,42) p = 0,0623	bd.	
<i>DISCOVER-2</i>	13*/83 (15,7%)	14*/67 (20,9%)	8*/92 (8,7%)	1,80 (0,79; 4,13) p = 0,1643	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1596	bd.	2,40 (1,07; 5,40) p = 0,0338	0,12 (0,01; 0,24) NNT = 9 (5; 113) p = 0,0345	bd.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**		Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p**		Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**	
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p**	
<b>Odsetek chorych z BASDAI90 w 24 tyg.^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>§</sup>	0*/20 (0%)	4*/24 (16,7%)	0*/23 (0%)	-	-	bd.	8,64 (0,49; 152,01)	<b>0,17 (0,01; 0,33)</b> p = 0,0426	bd.
<i>DISCOVER-2</i>	3*/83 (3,6%)	1*/67 (1,5%)	2*/92 (2,2%)	1,66 (0,28; 9,71)	0,01 (-0,04; 0,06)	bd.	0,69 (0,06; 7,42)	-0,01 (-0,05; 0,03)	bd.
				p = 0,5722	p = 0,5723		p = 0,7568	p = 0,7482	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji Mease 2021;

\*\*\* na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) dla liczebności odpowiednio N = 83, N = 67 i N = 92 odsetki wyniosły 37,3%, 38,8% i 21,7% – RB<sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> = 1,72 (95% CI: 1,07; 2,77), p = 0,0263 i RB<sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> = 1,79 (95% CI: 1,09; 2,92), p = 0,0206;

§ dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

# dane z posteru do doniesienia konferencyjnego Mease 2021a;

## w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

^ dane z doniesienia konferencyjnego Mease 2021a;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego Helliwell 2020;

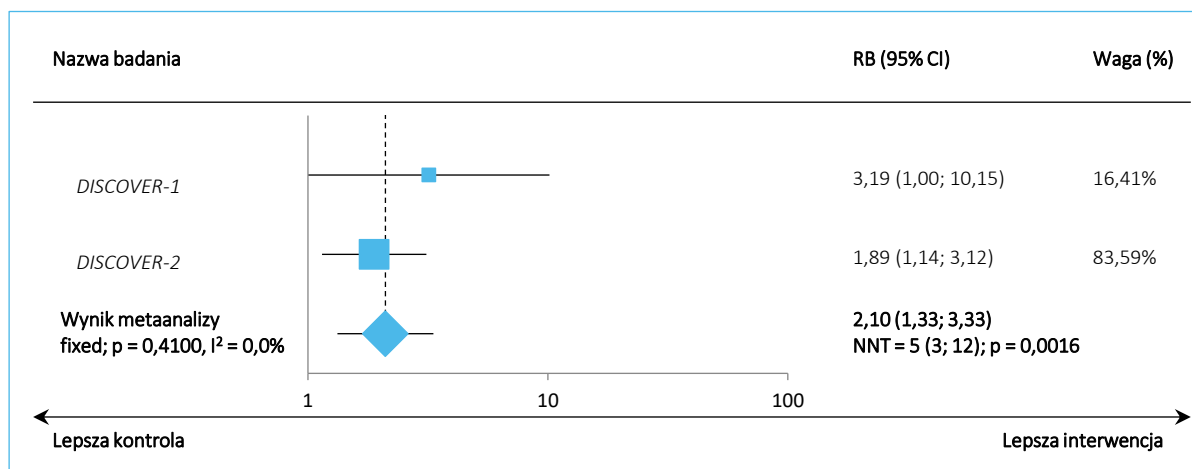
^^^ dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); w populacji chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa i obwodowym zapaleniem stawów, a także z wyjściową punktacją BASDAI ≥ 0.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia BASDAI50 w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO było znacznie większe zarówno w próbie *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2*, odpowiednio RB = 3,19 (95% CI: 1,00; 10,15), p = 0,0490, NNT = 4 (95% CI: 2; 22) i RB = 1,89 (95% CI: 1,14; 3,12), p = 0,0128, NNT = 6 (95% CI: 3; 25). Podobnie było w przypadku oceny BASDAI20 – prawdopodobieństwo jej uzyskania było o prawie 3 i 1,5 razy większe podczas leczenia GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 2,72 (95% CI: 1,30; 5,66), p = 0,0077, NNT = 3 (95% CI: 2; 6) i RB = 1,41 (95% CI: 1,03; 1,92), p = 0,0298, NNT = 6 (95% CI: 4; 55).

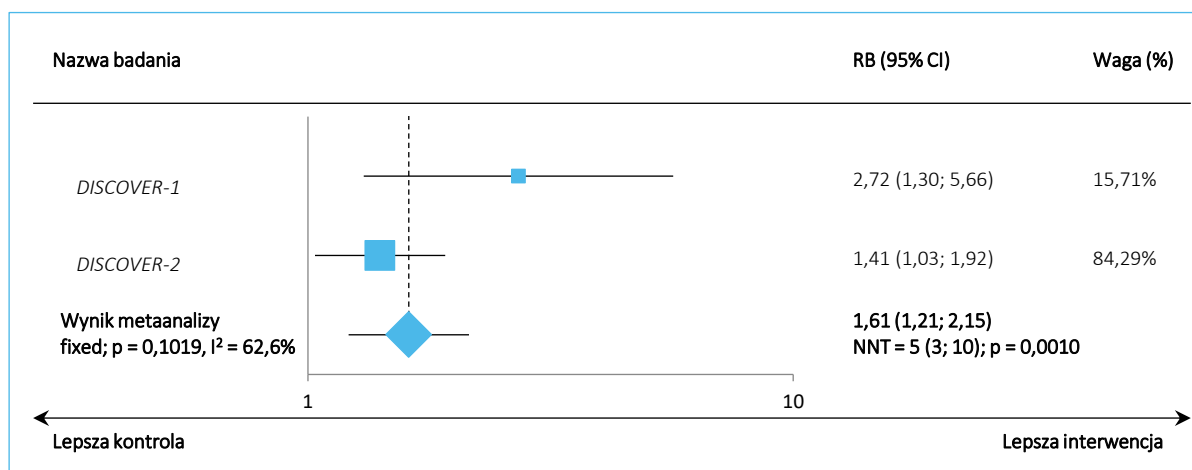
Powyższe wnioskowanie potwierdzają także metaanalizy danych z obu prób – dla oceny BASDAI50 korzyść względna wyniosła 2,10 (95% CI: 1,33; 3,33), p = 0,0016, NNT = 5 (95% CI: 3; 12), a dla oceny BASDAI20 1,61 (95% CI: 1,21; 2,15), p = 0,0010, NNT = 5 (95% CI: 3; 10). Graficznie obliczenia prezentują 2 kolejne wykresy.



Wykres 43. Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

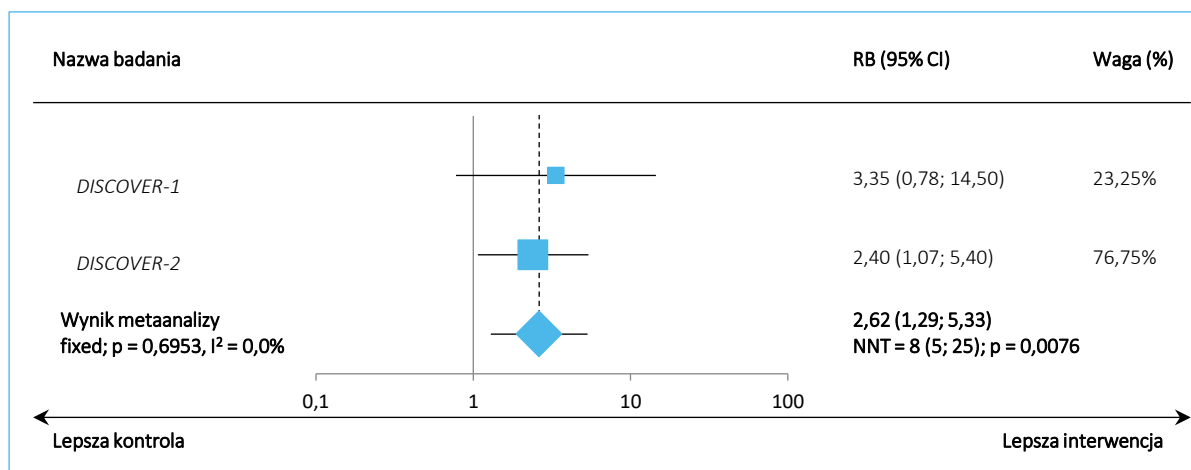


Wykres 44. Odsetek chorych z BASDAI20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



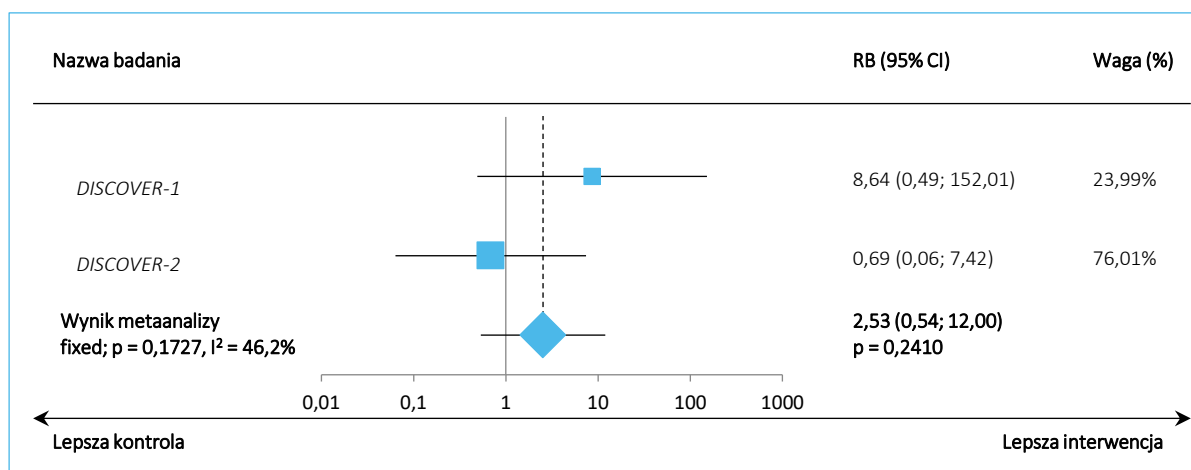
Biorąc pod uwagę co najmniej 70% w skali BASDAI istotne różnice między grupą GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo stwierdzono tylko w badaniu *DISCOVER-2*, RB = 2,40 (95% CI: 1,07; 5,40),  $p = 0,0338$ , NNT = 9 (95% CI: 5; 113). Podobne wnioskowanie dała metaanaliza danych obu opisywanych prób (RB = 2,62 [95% CI: 1,29; 5,33],  $p = 0,0076$ , NNT = 8 [95% CI: 5; 25]), której wynik graficznie przedstawiono poniżej.

Wykres 45. Odsetek chorych z BASDAI70 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



W przypadku analizy BASDAI90 zarówno w poszczególnych badaniach, jak i biorąc pod uwagę metaanalizę ich danych, którą graficznie przedstawiono poniżej, nie odnotowano znamienych różnic między GUS 100 8QW, a PBO.

Wykres 46. Odsetek chorych z BASDAI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Dodatkowo w dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono dane na temat odsetka chorych, u których stwierdzono  $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI – dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Odsetek pacjentów z  $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (EPAR 2020).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p**
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów z <math>\geq 2</math>-punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg.<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	10/18 (55,6%; 95% CI: 29,8%; 81,3%)	14/24 (58,3%; 95% CI: 36,5%; 80,1%)	4/22 (18,2%; 95% CI: 0,0%; 36,6%)	<b>3,06 (1,15; 8,13)</b> p = 0,0252	<b>0,37 (0,09; 0,65)</b> NNT = 3 (2; 11) p = 0,0090	<b>35,5% (6,2%; 64,8%),</b> p = 0,035	<b>3,21 (1,24; 8,29)</b> p = 0,0160	<b>0,40 (0,15; 0,66)</b> NNT = 3 (2; 7) p = 0,0020	<b>37,7% (10,9%; 64,5%),</b> p = 0,015
<i>DISCOVER-2</i>	49/82 (59,8%; 95% CI: 48,3%; 71,0%)	35/65 (53,8%; 95% CI: 41,0%; 66,7%)	29/93 (31,5%; 95% CI: 21,5%; 41,6%)	<b>1,92 (1,35; 2,72)</b> p = 0,0003	<b>0,29 (0,14; 0,43)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	<b>28,0% (14,1%; 41,9%),</b> p < 0,001	<b>1,73 (1,18; 2,52)</b> p = 0,0045	<b>0,23 (0,07; 0,38)</b> NNT = 5 (3; 14) p = 0,0038	<b>18,6% (3,1%; 34,1%),</b> p = 0,023
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	59/100 (59,0%; 95% CI: 48,9%; 69,1%)	49/89 (55,1%; 95% CI: 44,2%; 66,0%)	33/114 (28,9%; 95% CI: 20,2%; 37,7%)	nd.#	nd.#	<b>29,5% (16,7%; 42,3%),</b> p < 0,001	nd.#	nd.#	<b>22,8% (9,4%; 36,3%),</b> p = 0,002

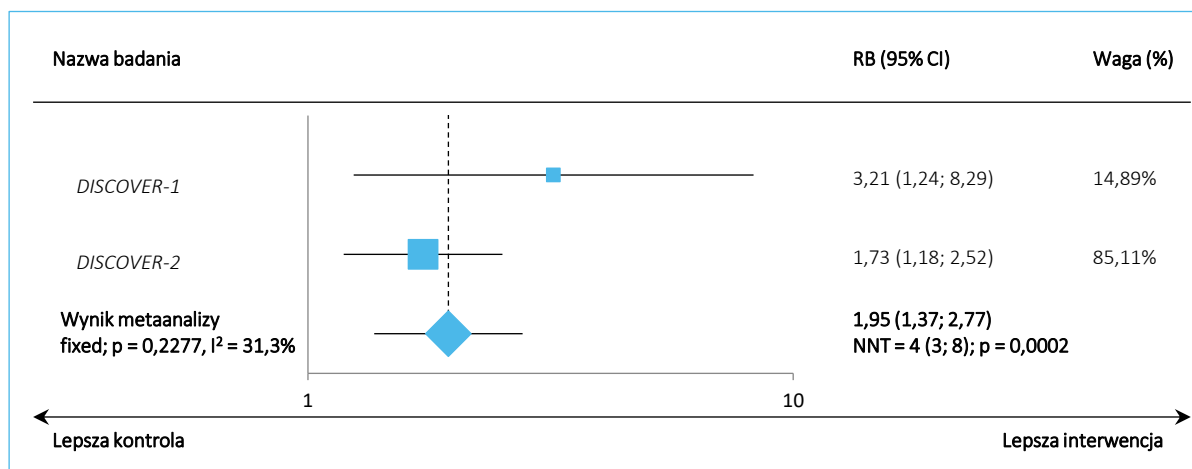
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

<sup>^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*; w populacji chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa i obwodowym zapaleniem stawów, a także z wyśmiałą punktacją BASDAI  $\geq 2$ .

Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* prawdopodobieństwo **uzyskania istotnej klinicznie,  $\geq 2$ -punktowej poprawy w skali BASDAI w 24 tyg.** było znamienne, o ponad 3 i prawie 2 razy większe w grupie GUS 100 Q8W niż w grupie PBO, odpowiednio RB = 3,21 (95% CI: 1,24; 8,29), p = 0,0160, NNT = 3 (95% CI: 2; 7) i RB = 1,73 (95% CI: 1,18; 2,52), p = 0,0045, NNT = 5 (95% CI: 3; 14). Potwierdziła to metaanaliza danych z obu prób, RB = 1,95 (95% CI: 1,37; 2,77), p = 0,0002, NNT = 4 (95% CI: 3; 8) – przeprowadzone obliczenia zaprezentowano poniżej w formie graficznie.

Wykres 47. Odsetek chorych z  $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



W publikacji *Mease 2021* badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą BASDAI (która była większa podczas terapii GUS niż otrzymywania PBO) była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje odnośnie zmiany wyniku skali mBASDAI (czyli zmodyfikowanej skali BASDAI, niezawierającej oceny bólu stawów obwodowych) w 24 tyg. Dane te przedstawiono w publikacji *Mease 2021* – analiza została przeprowadzona wśród 312 pacjentów z ŁZS, u których stwierdzono zajęcie osiowe i którzy mieli udokumentowane badaniem obrazowym zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w przeszłości (n = 211, badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub radiograficznie potwierdzone zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w momencie skryningu (n = 101; badanie DISCOVER-1).

Tabela 37. Zmiana punktacji skali mBASDAI w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (*Mease 2021*).

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 83)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana wyniku ogólnego skali mBASDAI w 24 tyg.^</b>					
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD]; N = 82 vs N = 68 vs N = 96)^^	-2,4 (-2,9;-1,9)/ -2,5 (2,1)	-2,4 (-2,9;-1,8)/ -2,6 (2,5)	-1,2 (-1,7;-0,7)/ -1,3 (2,4)	<b>-1,20 (-1,86;-0,54)</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>-1,30 (-2,06;-0,54)</b> <b>p = 0,0009</b>

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 83)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^^</sup>	-2,6 (-3,1;-2,1); SD = 2,49*	-2,7 (-3,2;-2,1); SD = 2,56*	-1,4 (-1,8;-0,9); SD = 2,41*	<b>-1,20 (-1,87;-0,53)</b> p = 0,0005; p < 0,0001**	<b>-1,30 (-2,01;-0,59)</b> p = 0,0003; p < 0,0001**

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Mease 2021*;

^ w publikacji *Mease 2021* badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą BASDAI (która była większa podczas terapii GUS niż otrzymywania PBO) była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*;

^^^ w doniesieniu konferencyjnym *Helliwell 2020* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio -2,18, - 2,16 i -1,13.

Dane z zarówno badania *DISCOVER-2*, jak i informacje spulowane z obu analizowanych prób wskazują, że redukcja nasilenia choroby oceniana w skali mBASDAI były istotnie większe w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio MD = -1,30 (95% CI: -2,06; -0,54), p = 0,0009 i MD = -1,30 (95% CI: -2,01; -0,59), p = 0,0003.

#### 5.4.1.1.12 Wskaźnik aktywności zapalenia stawów kręgosłupa ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

W publikacji *Mease 2021* odnaleziono również dane na temat zmiany wyniku skali ASDAS w 24 tyg., który pierwotnie opracowano dla pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, obejmujący analizę bólu pleców, czasu porannych sztywności, ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, bólu obwodowego, obrzęku i CRP.

Informacje te odnaleziono w publikacji *Mease 2021* – analiza została przeprowadzona wśród 312 pacjentów z ŁZS, u których stwierdzono zajęcie osiowe i którzy mieli udokumentowane badaniem obrazowym zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych w przeszłości (n = 211, badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) lub radiograficznie potwierdzone zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych w momencie skryningu (n = 101; badanie *DISCOVER-1*).

Tabela 38. Zmiana punktacji skali ASDAS w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Mease 2021*).

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 82)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana wyniku skali ASDAS w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-2</i> (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana)	-1,3 (-1,6;-1,1)/ -1,4 (1,0)	-1,3 (-1,6;-1,1)/ -1,5 (1,2)	-0,6 (-0,78;-0,4)/ -0,7 (1,1)	<b>-0,70 (-1,01;-0,39)</b> p < 0,0001	<b>-0,80 (-1,16;-0,44)</b> p < 0,0001

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 82)	PBO (N = 110)	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	-1,4 <sup>^</sup> (-1,7;-1,2); SD = 1,24*	-1,4 <sup>^</sup> (-1,7;-1,2); SD = 1,16*	-0,7 <sup>^</sup> (-0,9;-0,5); SD = 1,07*	<b>-0,70 (-1,02;-0,38)</b> p < 0,0001; p < 0,0001**	<b>-0,70 (-1,02;-0,38)</b> p < 0,0001; p < 0,0001**

[SD]; N = 82 vs N = 68 vs N = 96)<sup>^^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Mease 2021*;

<sup>^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Helliwell 2020* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio -1,46, -1,43 i -0,71;

<sup>^^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*.

Zarówno dane z badania *DISCOVER-2*, jak informacje połączone z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* wskazują, że GUS 100 Q8W prowadzi do znaczącej redukcji wyniku skali ASDAS, odpowiednio MD = -0,80 (95% CI: -1,16; -0,44), p < 0,0001 i MD = -0,70 (95% CI: -1,02; -0,38), p < 0,0001.

Dodatkowo w publikacji *Mease 2021* odnaleziono informacje na temat odsetka chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę, dużą poprawę oraz nieaktywną chorobę w skali ASDAS – dane podsumowano poniżej.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą, dużą poprawą oraz nieaktywną chorobą w skali ASDAS w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Mease 2021*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą ASDAS w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	50*/82 (61%)	39*/68 (57%)	32*/96 (33%)	1,83 (1,31; 2,55) p = 0,0004	0,28 (0,13; 0,42) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0001	1,72 (1,21; 2,44) p = 0,0023	0,24 (0,09; 0,39) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0018
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	57*/103 (55% <sup>^^</sup> )	46*/91 (51% <sup>^^</sup> )	33*/118 (28% <sup>^^</sup> )	1,98 (1,41; 2,77) p < 0,0001; p < 0,0001**	0,27 (0,15; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	1,81 (1,27; 2,57) p = 0,0010; p < 0,01**	0,23 (0,10; 0,36) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0007
<b>Odsetek pacjentów z dużą (major) poprawą ASDAS w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	26*/82 (32%)	21*/68 (31%)	10*/96 (10%)	3,04 (1,56; 5,93) p = 0,0011	0,21 (0,10; 0,33) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0004	2,96 (1,49; 5,89) p = 0,0019	0,20 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0014
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	30*/103 (29% <sup>^^</sup> )	24*/91 (26% <sup>^^</sup> )	11*/118 (9% <sup>^^</sup> )	3,12 (1,65; 5,92)	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 6 (4; )	2,83 (1,46; 5,47)	0,17 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; )

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
				p = 0,0005; p < 0,0001**	11) p = 0,0001	p = 0,0020; p < 0,01**	16) p = 0,0014
<b>Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-2</i>	8*/82 (10%)	12*/68 (18%)	2*/96 (2%)	4,68 (1,02; 21,44) p = 0,0467	0,08 (0,01; 0,15) NNT = 14 (7; 156) p = 0,0324	8,47 (1,96; 36,63) p = 0,0042	0,16 (0,06; 0,25) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0013
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	13*/103 (13%^^)	15*/91 (17%^^)	2*/118 (2%^^)	4,96 (1,46; 16,94) p = 0,0105; p < 0,01**	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 10 (6; 33) p = 0,0049	6,48 (1,94; 21,72) p = 0,0024; p < 0,001**	0,14 (0,06; 0,22) NNT = 8 (5; 18) p = 0,0008
<b>Odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby wg ASDAS w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>	36/103 (35%)	36/91 (40%)	19/118 (16%)	2,17 (1,33; 3,54) p = 0,0019	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0011	2,46 (1,51; 3,99) p = 0,0003	0,23 (0,11; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Mease 2021*;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2020a*.

Klinicznie istotna poprawa ASDAS była osiągnięta znamienne częściej u pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W w porównaniu do chorych z grupy placebo zarówno w badaniu *DISCOVER-2*, jak i biorąc pod uwagę dane z obu analizowanych prób, odpowiednio RB = 1,72 (95% CI: 1,21; 2,44), p = 0,0023, NNT = 5 (3; 12) i RB = 1,81 (95% CI: 1,27; 2,57), p = 0,0010, NNT = 5 (95% CI: 3; 11). Podobnie było w przypadku oceny dużej poprawy, jak i nieaktywnej choroby według skali ASDAS – dla danych spulowanych prawdopodobieństwo ich osiągnięcia było istotnie, prawie 3- i 6,5-krotnie większe podczas terapii GUS 100 Q8W, odpowiednio RB = 2,83 (95% CI: 1,46; 5,47), p = 0,0020, NNT = 6 (4; 16) i RB = 6,48 (95% CI: 1,94; 21,72), p = 0,0024, NNT = 8 (95% CI: 5; 18). Na podstawie odnalezionych danych uwzględniających obie próby wykazano też, że częstość niskiej aktywności choroby wg ASDAS była znamienne większa w grupie GUS 100 Q8W niż w grupie placebo, RB = 2,46 (95% CI: 1,51; 3,99), p = 0,0003, NNT = 5 (95% CI: 3; 9).

W publikacji *Mease 2021* badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą ASDAS (która była większa podczas terapii GUS niż otrzymywania PBO) była podobna

u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi.

#### 5.4.1.1.13 Wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score)

Ocena częstości uzyskiwania u pacjentów PASDAS LDA (*Low Disease Activity*) w 24 tyg. stanowiła punkt końcowy obu analizowanych prób. Niska aktywność choroby w skali PASDAS oznacza punktację  $\leq 3,2$  (obejmuje ocenę zapalenia stawów i łuszczyca przez pacjenta, aktywności choroby przez badacza, liczby stawów tkliwych i obrzękniętych, CRP, wskaźnika LEI, liczby tkliwych zapaleń palców i składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36). Z kolei dla próby *DISCOVER-1* na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono informacje na temat odsetka chorych z PASDAS LDA lub PASDAS VLDA (*Very Low Disease Activity*). Dane przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 40. Odsetek pacjentów z PASDAS LDA/VLDA w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (Coates 2021a).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów z PASDAS LDA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	104*/373 (27,9%)	113*/375 (30,1%)	33*/372 (8,9%)	3,14 (2,18; 4,52) p < 0,0001	0,19 (0,14; 0,24) NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	3,40 (2,37; 4,87) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,27) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	bd.; p < 0,001
<b>Odsetek pacjentów z PASDAS LDA lub VLDA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>**</sup>	47*/128 (36,7%)	39*/127 (30,7%)	14*/126 (11,1%)	3,30 (1,92; 5,69) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd.	2,76 (1,58; 4,83) p = 0,0004	0,20 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego Coates 2021a.

Wykazano, że PASDA LDA jest osiągnięte prawie 3,5 razy częściej u pacjentów leczonych GUS 100 Q8W w obu analizowanych próbach w porównaniu do placebo, RB = 3,40 (95% CI: 2,37; 4,87), p < 0,0001,



NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Podobnie było w przypadku oceny PASDAS LDA lub VLDA – RB = 2,76 (95% CI: 1,58; 4,83),  $p = 0,0004$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11).

Dodatkowo na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i w dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono dane na temat zmiany punktacji skali PASDAS w 24 tyg. Informacje zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 41. Zmiana punktacji skali PASDAS w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i *EPAR 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, $p^*$	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, $p^*$
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji skali PASDAS w 24 tyg. (N = 127<sup>^^</sup> vs N = 125<sup>^^</sup> vs N = 125<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 239<sup>^^</sup> vs N = 243<sup>^^</sup> vs N = 238<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	-2,407 (-2,657;-2,156); SD = 1,44*	-2,124 (-2,376;-1,871); SD = 1,44*	-0,959 (-1,212;-0,707); SD = 1,44*	<b>-1,45</b> <b>(-1,80; -1,09)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math>;</b> <b><math>p &lt; 0,001^{^^}</math></b>	<b>-1,17</b> <b>(-1,52; -0,81)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math>;</b> <b><math>p &lt; 0,001^{^^}</math></b>
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	-2,399 (-2,579;-2,219); SD = 1,42*	-2,403 (-2,582;-2,225); SD = 1,42*	-1,336 (-1,516;-1,156); SD = 1,42*	<b>-1,06</b> <b>(-1,32; -0,81)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math>;</b> <b><math>p &lt; 0,001^{^^}</math></b>	<b>-1,07 (-1,32;</b> <b>-0,81)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math>;</b> <b><math>p &lt; 0,001^{^^}</math></b>

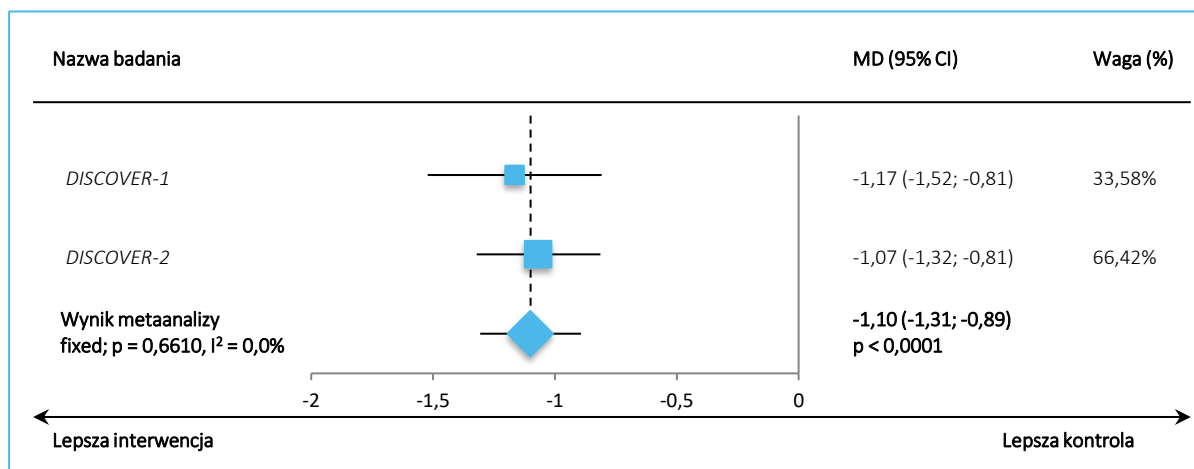
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

Redukcja punktacji PASDAS była istotnie większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo zarówno w próbie *DISCOVER-1*, jak i badaniu *DISCOVER-2*, odpowiednio MD = -1,17 (95% CI: -1,52; -0,81),  $p < 0,0001$  i MD = -1,07 (95% CI: -1,32; -0,81),  $p < 0,0001$ . Wnioskowanie to potwierdziła metaanaliza danych z obu prób, której wynik graficznie prezentuje kolejny wykres – WMD = -1,10 (95% CI: -1,31; -0,89),  $p < 0,0001$ .

Wykres 48. Zmiana punktacji skali PASDAS w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

#### 5.4.1.1.14 Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości uzyskiwania w 24 tyg. u chorych **remisji DAPSA** (punktacja  $\leq 4$ ), **niskiej aktywności DAPSA LDA**, **niskiej klinicznej aktywności DAPSA LDA** (DAPSA kliniczna nie uwzględnia analizy CRP) oraz **remisji klinicznej DAPSA** (punktacja  $\leq 4$ ). Niska aktywność w skali DAPSA oznaczała punktację  $\leq 14$ , a dla klinicznej DAPSA punktację  $\leq 13$  (ocena obejmowała analizę liczby stawów tkliwych i obrzękniętych, CRP, ocenę bólu przez pacjenta w ramach ACR oraz ocenę zapalenia stawów przez pacjenta).

Tabela 42. Ocena wskaźnika DAPSA w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Coates 2020*, *Coates 2021*, *Coates 2021a* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów z remisją DAPSA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	38*/373 (10,2%)	31*/375 (8,3%)	8*/372 (2,2%)	4,74 (2,24; 10,02) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,11) NNT = 13 (9; 22) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	3,84 (1,79; 8,25) p = 0,0006	0,06 (0,03; 0,09) NNT = 17 (11; 34) p = 0,0001	bd.; p < 0,001
<i>COSMOS</i>	nd.	10/189 (5,3%)	2/96 (2,1%)		nd.		2,54 (0,57; 11,36) p = 0,2227	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1422	3,2% (-1,1%; 7,5%), p = 0,202
<b>Odsetek pacjentów z DAPSA LDA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>***</sup>	63*/128 (49,2%**)	52*/127 (40,9%**)	21*/126 (16,7%**)	2,95 (1,92; 4,53) p < 0,0001	0,33 (0,22; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	2,46 (1,58; 3,83) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	bd.; p < 0,001
<i>DISCOVER-2</i> <sup>***</sup>	95*/245 (38,7%**)	88*/248 (35,5%**)	45*/246 (18,3%**)	2,12 (1,56; 2,88) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	1,94 (1,42; 2,65) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,25) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001	bd.; p < 0,001
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	150*##/373 (40,2%)	148*##/375 (39,5%)	66*##/372 (17,7%)		nd.#	bd.; p < 0,001		nd.#	bd.; p < 0,001

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<i>COSMOS</i>	nd.	56/189 (29,6%)	13/96 (13,5%)		nd.		2,19 (1,26; 3,80) p = 0,0054	0,16 (0,07; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0008	16,0% (6,7%; 25,4%), p = 0,003
<b>Odsetek pacjentów z LDA kliniczną DAPSA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>***</sup>	57*/128 (44,5%)	52*/127 (40,9%)	22*/126 (17,5%)	2,55 (1,67; 3,91) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	2,35 (1,52; 3,62) p = 0,0001	0,23 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	bd.; p < 0,001
<i>DISCOVER-2</i> <sup>***</sup>	94*/245 (38,3%)	89*/248 (35,9%)	44*/246 (17,9%)	2,15 (1,57; 2,93) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	bd.; p < 0,001	2,01 (1,46; 2,75) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001	bd.; p < 0,001
<b>Odsetek pacjentów z remisją kliniczną DAPSA w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^^</sup>	48*/373 (12,9%)	34*/375 (9,1%)	10*/372 (2,7%)	4,79 (2,46; 9,32) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNT = 10 (8; 16) p < 0,0001	bd.	3,37 (1,69; 6,73) p = 0,0006	0,06 (0,03; 0,10) NNT = 16 (11; 33) p = 0,0002	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w doniesieniu konferencyjnym *Coates 2020* podano, że odsetki te dotyczą remisji DAPSA/DAPSA LDA oraz remisji klinicznej DAPSA/LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg. – w posterze do doniesienia konferencyjnego *Coates 2021a* podano jednak, że odsetki te dotyczyły odpowiednio DAPSA LDA i LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg.; ponieważ poster ten opublikowano później oraz z uwagi na fakt, że często poster zawiera informacje poprawione względem treści abstraktu przyjęto, że dane dotyczą oceny DAPSA LDA i LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg.;

\*\*\* dane z doniesienia konferencyjnego *Coates 2021a*;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

### zauważono, że liczebności chorych z DAPSA LDA z poszczególnych prób nie sumują się do liczebności spulwoczonych danych przez autorów doniesień konferencyjnych – może to wynikać z faktu, że informacje pochodzą z różnych źródeł; w analizie zachowano liczebności chorych z DAPSA LDA obliczone z podanych w doniesieniach odsetków;

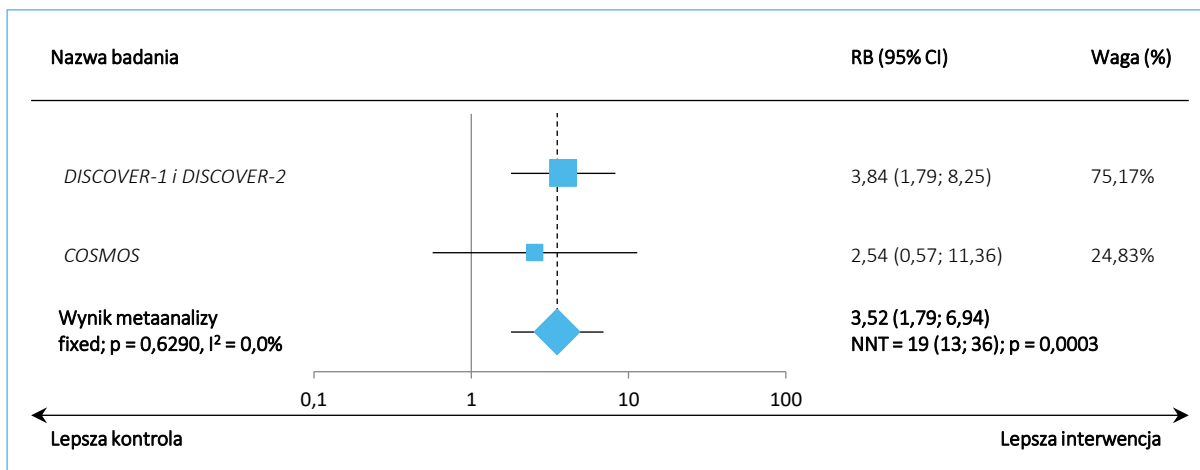
^ dane z doniesienia konferencyjnego *Coates 2020* i *Coates 2021a*;

^^ dane z doniesień konferencyjnych *Coates 2020*, *Coates 2021* i *Coates 2021a*.

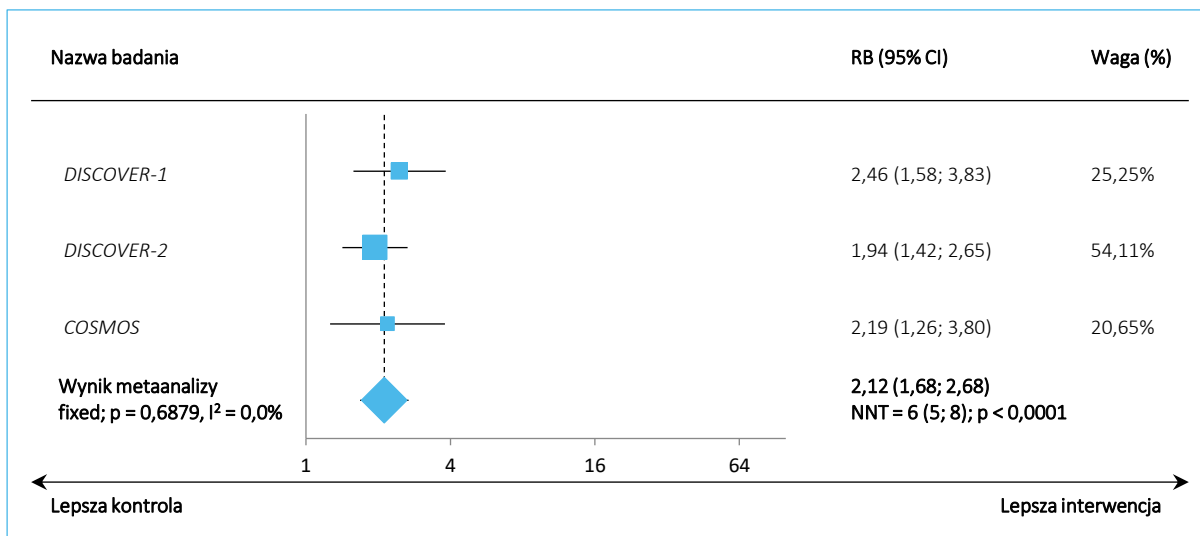
Remisję DAPSA i remisję klinicznej DAPSA osiągnął istotnie większy odsetek chorych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* leczonych GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 3,84 (95% CI: 1,79; 8,25), p = 0,0006, NNT = 17 (95% CI: 11; 34) i RB = 3,37 (95% CI: 1,69; 6,73), p = 0,0006, NNT = 16 (95% CI: 11; 33). Istotnych różnic pod względem remisji DAPSA nie stwierdzono w próbie *COSMOS*. Podobne wnioski dotyczą wyników poszczególnych prób w zakresie DAPSA LDA i LDA klinicznej DAPSA, których prawdopodobieństwo osiągnięcia było istotnie, odpowiednio około 2,5 i ponad 2 razy wyższe w próbie *DISCOVER-1* i około 2 razy wyższe w badaniu *DISCOVER-2* podczas terapii GUS 100 Q8W. Tożsame

rezultaty dla DAPSA LDA obserwowano także w badaniu *COSMOS*. Dane dla oceny remisji DAPSA, DAPSA LDA i LDA klinicznej DAPSA na korzyść GUS 100 Q8W potwierdzają przeprowadzone metaanalizy analizowanych prób – RB wyniosło odpowiednio 3,52 (95% CI: 1,79; 6,94),  $p = 0,0003$ , NNT = 19 (95% CI: 13; 36), 2,12 (95% CI: 1,68; 2,68),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) i 2,12 (95% CI: 1,64; 2,73),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 8). Ich wyniki w postaci wykresów zamieszczono poniżej.

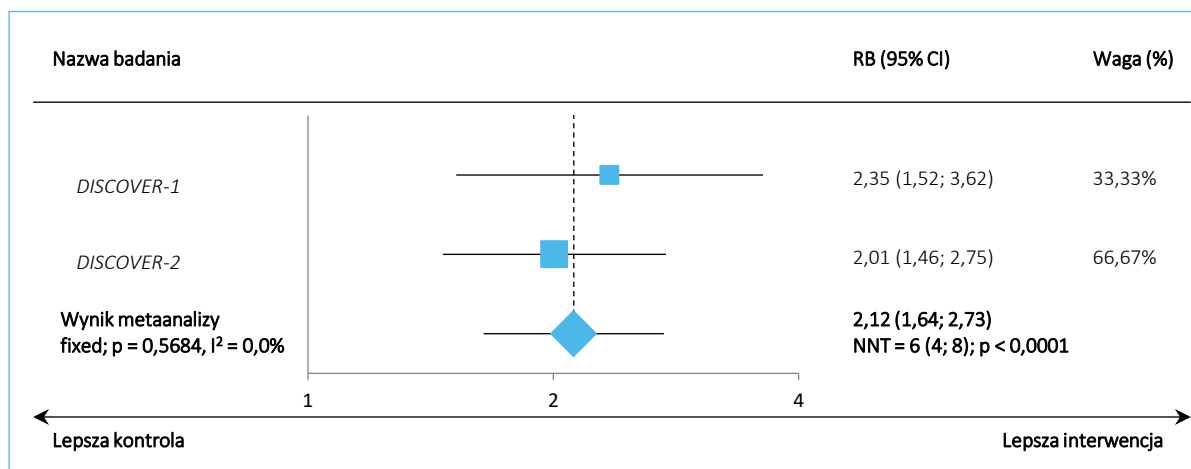
Wykres 49. Odsetek chorych z remisją DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 50. Odsetek chorych z DAPSA LDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 51. Odsetek chorych z LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q&W).



Dodatkowo na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz w dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono informacje na temat zmiany punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 43. Zmiana punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*EPAR 2020*).

Badanie	Średnia zmiana (95% CI; LSM)			MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, 100 Q8W vs PBO, p*	
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	GUS 100 Q4W vs PBO, p*	GUS 100 Q8W vs PBO, p*
<b>Zmiana punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg. (N = 128<sup>^^</sup> vs N = 126<sup>^^</sup> vs N = 126<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 245 vs N = 248 vs N = 246 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	-20,621 (-23,251;-17,992); SD = 15,18*	-21,332 (-23,977;-18,688); SD = 15,15*	-10,749 (-13,396;-8,102); SD = 15,16*	<b>-9,87</b> <b>(-13,60; -6,14)</b> p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>	<b>-10,58 (-14,33; -6,84)</b> p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	-25,1583 (-27,2341;-23,0824); SD = 16,58*	-24,0359 (-26,1019;-21,9669); SD = 16,61*	-15,8489 (-17,9229;-13,7750); SD = 16,60*	<b>-9,31 (-12,24; -6,37)</b> p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>	<b>-8,19 (-11,12; -5,26)</b> p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^^</sup>
<i>COSMOS</i>	nd.	-14,5 (bd.)	-5,7 (bd.)	nd.	średnia różnica zmian (95% CI, LSM): <b>-8,8 (-12,5<sup>**</sup>; -5,0),</b> p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

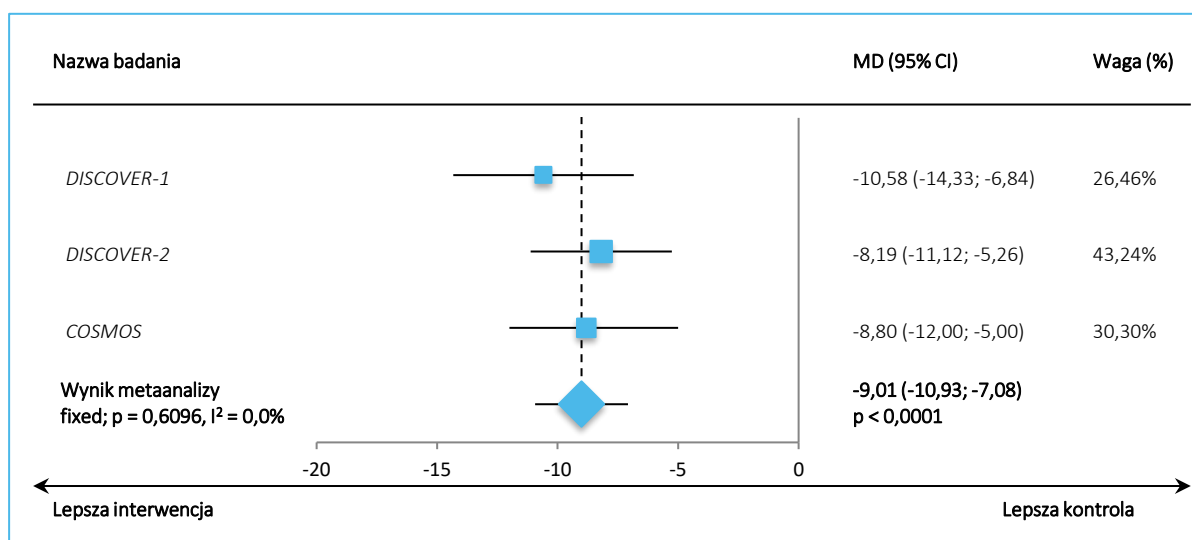
\*\* w publikacji podano, że wartość dolnego przedziału wynosi 12,5, jednak z uwagi na istotność statystyczną musi być to błąd autorów, więc przyjęto, że powinna być to wartość -12,5;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz *COSMOS* odnotowano, że redukcja punktacji wskaźnika DAPSA była znacząco większa w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do grupy PBO, odpowiednio MD = -10,58 (95% CI: -14,33; -6,84),  $p < 0,0001$ , MD = -8,19 (95% CI: -11,12; -5,26),  $p < 0,0001$  i średnia różnica zmian (LSM) = -8,8 (95% CI: -12,5; -5,0),  $p < 0,001$ . Podobne wyniki dała metaanaliza odwrotnych wariacji danych z obu prób – WMD = -9,01 (95% CI: -10,93; -7,08),  $p < 0,0001$ .

Wykres 52. Zmiana punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



### 5.4.1.2 Ocena objawów łuszczycy

#### 5.4.1.2.1 Odpowiedź łuszczycy na leczenie w ogólnej ocenie badacza (IGA, z ang. *Investigator Global Assessment*)

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat odsetka chorych, którzy w 24 tyg. uzyskali odpowiedź w zakresie objawów łuszczycy wg oceny badacza, czyli punktację IGA 0/1 (oznaczającą brak zmian lub zmiany minimalne) i  $\geq 2$ -stopniowy spadek. Punkt końcowy analizowano w populacji wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym).



Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020*, *Ritchlin 2021* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p	
	n (%)									
<b>IGA 0/1 i 2-stopniowy spadek w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-1</i>	67/89 (75%)	47/82 (57%)	12/78 (15%)	4,89 (2,87; 8,35) p < 0,0001	0,60 (0,48; 0,72) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	60% (48%; 72%), p < 0,0001^	3,73 (2,14; 6,48) p < 0,0001	0,42 (0,29; 0,55) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	42% (29%; 55%), p < 0,0001	
<i>DISCOVER-2</i>	126/184 (68%)	124/176 (70%)	35/183 (19%)	3,58 (2,62; 4,90) p < 0,0001	0,49 (0,41; 0,58) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	50% (41%; 58%), p < 0,0001^	3,68 (2,69; 5,04) p < 0,0001	0,51 (0,43; 0,60) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	51% (42%; 60%), p < 0,0001^	
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ^^	193/273 (71%)	171/258 (66%)	47/261 (12%)		nd.#	OR = 11 (95% CI: 7; 16)^^		nd.#	OR = 9 (95% CI: 6; 14)^^	
<i>COSMOS</i>	nd.	64/133 (48,1%)	5/53 (9,4%)		nd.		5,10 (2,17; 11,97) p = 0,0002	0,39 (0,27; 0,50) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	38,8% (27,3%; 50,4%), p < 0,001	
<b>IGA 0/1 i 2-stopniowy spadek w 24 tyg. – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>										
<i>DISCOVER-1</i> **	48*/61 (78,7%)	33*/53 (62,3%)	10*/52 (19,2%)	4,09 (2,31; 7,25) p < 0,0001	0,59 (0,45; 0,74) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	bd.	3,24 (1,79; 5,87) p = 0,0001	0,43 (0,26; 0,60) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	bd.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100					
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Q8W vs PBO (95% CI), p
<b>IGA 0/1 i 2-stopniowy spadek w 24 tyg. – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i> **	19*/28 (67,9%)	14*/29 (48,3%)	2*/26 (7,7%)	<b>8,82 (2,27; 34,22)</b> p = 0,0016	<b>0,60 (0,40; 0,80)</b> NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	bd.	<b>6,28 (1,57; 25,04)</b> p = 0,0093	<b>0,41 (0,20; 0,61)</b> NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Ritchlin 2021*;

# w punktach dychotomicznych, dla których zaprezentowano informacje na temat zbiorczych danych dla obu analizowanych badań odstąpiono od liczenia na ich podstawie RB/RR na rzecz wykonania metaanalizy osobnych wyników tych prób;

^ p dopasowane z użyciem *US procedure*;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Deodhar 2020a*; badacze podali dodatkowo informacje o IGA w 24 tyg. w analizie w podgrupach, stwierdzając, że korzyści w postaci oceny skóry jako bez zmian lub prawie bez zmian były niezależne od płci (OR = 7-15), wieku (OR = 8-15), masy ciała/BMI (OR = 9-12), czasu trwania ŁZS (OR = 8-12), %BSA (OR = 7-25), stężenia CRP (OR = 8-13) i wyjściowego stosowania niebiologicznych DMARDs/MTX (OR = 8-21) – wskazano, że w małych liczebnie podgrupach wyniki mogły być nieistotne i należy je interpretować z ostrożnością, np. wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat; wskazano również, że w różnych domenach chorobowych efekt leczenia GUS był bardziej zmienny w mniejsze podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

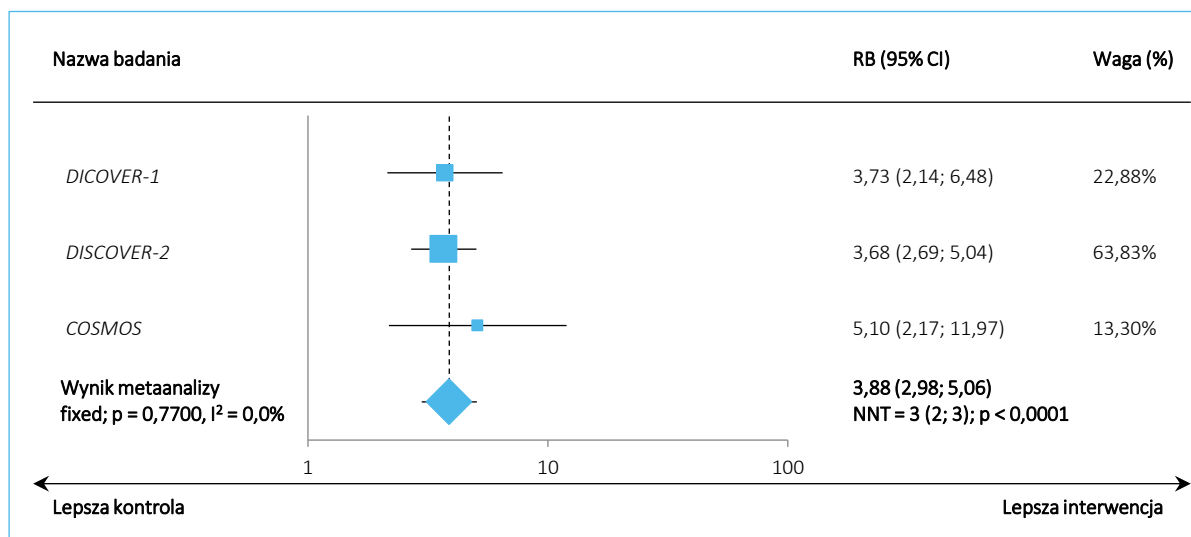
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

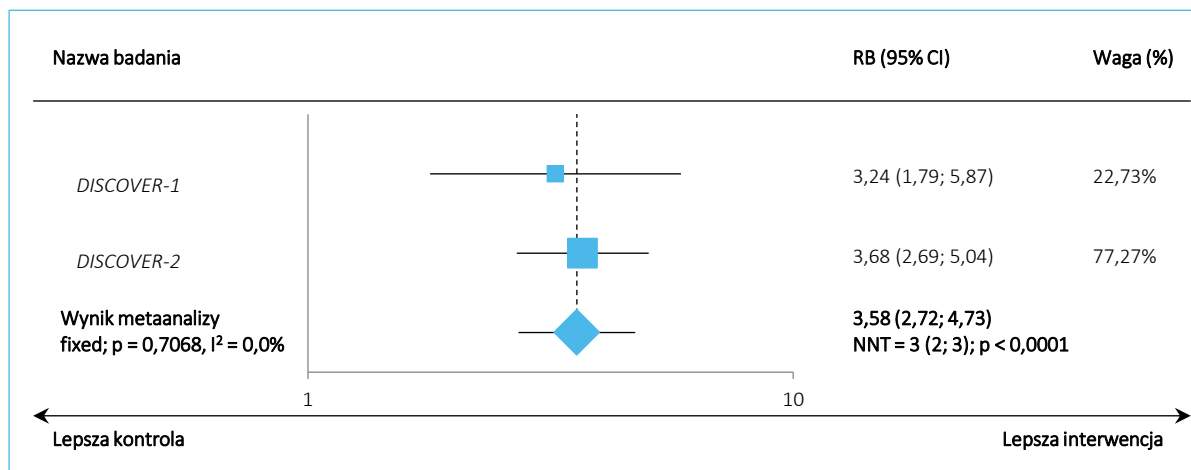
Odpowiedź wg IGA stwierdzano istotnie częściej podczas terapii GUS 100 Q8W niż placebo, zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2*, a także w próbie *COSMOS*, odpowiednio RB = 3,73 (95% CI: 2,14; 6,48),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4), RB = 3,68 (95% CI: 2,69; 5,04),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RB = 5,10 (95% CI: 2,17; 11,97),  $p = 0,0002$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Podobne znamienne wyniki na korzyść GUS 100 Q8W odnotowano zarówno w podgrupie pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF, jak i pacjentów je otrzymujących z badania *DISCOVER-1*, odpowiednio RB = 3,24 (95% CI: 1,79; 5,87),  $p = 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i RB = 6,28 (95% CI: 1,57; 25,04),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 6).

Powyższe wnioskowanie potwierdziły metaanalizy danych – biorąc zarówno pod uwagę populację ogólną z obu badań, jak i populację ogólną z badania *DISCOVER-2* i odpowiadającą jej podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, ale też zestawienie danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, odpowiednio RB = 3,88 (95% CI: 2,98; 5,06),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3), RB = 3,58 (95% CI: 2,72; 4,73),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) i RB = 5,37 (95% CI: 2,60; 11,10),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 4). Graficznie wyniki przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano poniżej.

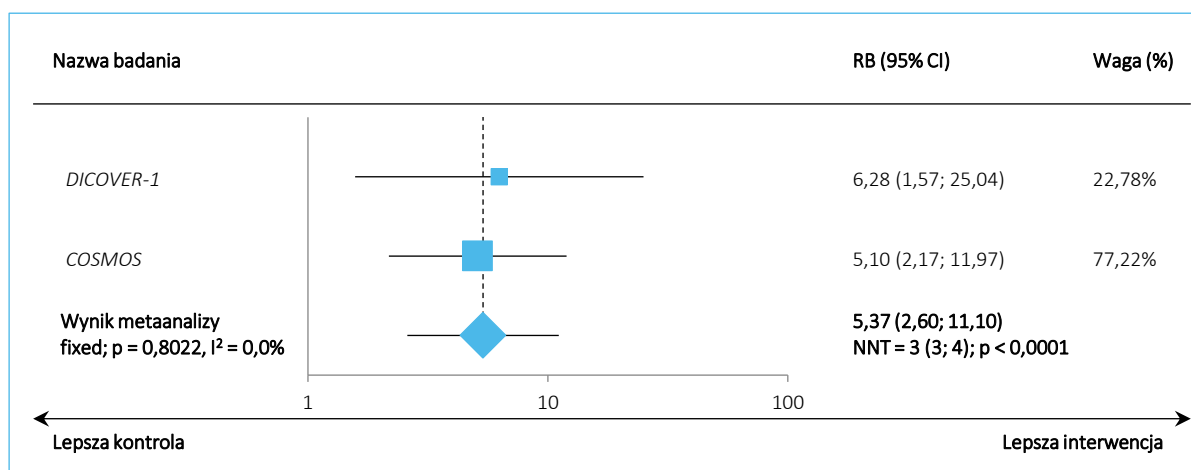
Wykres 53. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 54. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 55. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



W doniesieniu konferencyjnym *Gottlieb 2020a* podano ponadto, że niezależnie od wyjściowego nasilenia objawów łuszczycy, pacjenci leczeni GUS uzyskiwali większą poprawę objawów mięśniowo-szkieletowych w porównaniu z placebo. Natomiast w doniesieniu *Gottlieb 2020* przedstawiono dane na temat zmiany punktacji IGA, która wyniosła -3,9 (SD: 2,2) w grupie GUS 100 Q4W, -3,8 (SD: 2,3) w grupie GUS 100 Q8W i -2,5 (SD: 2,3) w grupie PBO.

#### 5.4.1.2.1.1 Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy w ogólnej ocenie badacza (IGA 0)

W publikacjach *Ritchlin 2021* i *McInnes 2021* odnaleziono ponadto informacje na temat chorych uzyskujących IGA 0 – dane prezentuje tabela poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów z IGA 0 w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Ritchlin 2021* i *McInnes 2021*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek chorych z IGA 0 w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	48*/89 (53,9%)	31*/82 (37,8%)	6*/78 (7,7%)	7,01 (3,17; 15,49) p < 0,0001	0,46 (0,34; 0,58) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	4,91 (2,17; 11,13) p = 0,0001	0,30 (0,18; 0,42) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^^</sup>	92*/184 (50,5%)	88*/176 (50,0%)	14*/183 (7,7%)	6,54 (3,87; 11,03) p < 0,0001	0,42 (0,34; 0,51) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	6,54 (3,87; 11,04) p < 0,0001	0,42 (0,34; 0,51) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

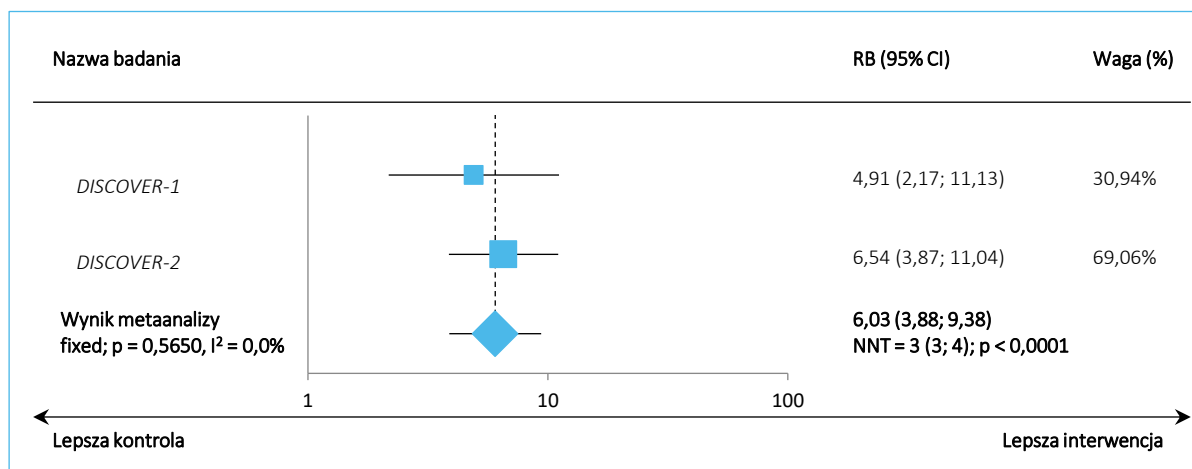
<sup>^</sup> dane z publikacji *Ritchlin 2021*;

<sup>^^</sup> dane z *McInnes 2021*.

Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* odsetek prawdopodobieństwo uzyskania braku zmian skórnych było istotnie, odpowiednio o prawie 5 razy i ponad 6,5 razy większe podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 4,91 (95% CI: 2,17; 11,13), p = 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6) i RB = 6,54 (95% CI: 3,87; 11,04), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Obserwacje te potwierdziła metaanaliza obu badań, która wykazała, że prawdopodobieństwo uzyskania IGA 0, czyli braku zmian skórnych podczas terapii jest znamienne, o około 6 razy większe niż w grupie placebo, RB = 6,03 (95% CI: 3,88; 9,38), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) – jej wynik zaprezentowano graficznie niżej.

Wykres 56. Odsetek chorych z IGA 0 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.2.2 Odpowiedź wg wskaźnika PASI (*Psoriatic Area and Severity Index*)

W badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* przedstawiono też informacje o odsetku pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$  i  $100\%$  poprawę wyjściowego wyniku wskaźnika PASI (*Psoriatic Area and Severity Index*), łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczykowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczykowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Punkt końcowy analizowano w populacji wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym). Dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 46. Odsetek pacjentów z odsetku pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$  i  $100\%$  poprawę wyjściowego wyniku wskaźnika PASI w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Deodhar 2020, Mease 2020, Ritchlin 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (zakres), p		Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (zakres), p			
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*		
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24 tyg.</b>									
DISCOVER-1	77/89 (86%)	62/82 (76%)	11/78 (14%)	6,13 (3,53; 10,67) p < 0,0001	0,72 (0,62; 0,83) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	73% (62%; 83%), p < 0,0001	5,36 (3,06; 9,40) p < 0,0001	0,62 (0,49; 0,74) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	62% (50%; 74%), p < 0,0001
DISCOVER-2	144/184 (78%)	139/176 (79%)	42/183 (23%)	3,41 (2,59; 4,49) p < 0,0001	0,55 (0,47; 0,64) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	55% (47%; 64%), p < 0,0001	3,44 (2,61; 4,54) p < 0,0001	0,56 (0,47; 0,65) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	56% (47%; 64%), p < 0,0001
COSMOS	nd.	79/133 (59,4%)	5/53 (9,4%)		nd.		6,30 (2,70; 14,67) p < 0,0001	0,50 (0,38; 0,61) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	49,5% (38,3%; 60,9%), P < 0,001
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24 tyg.</b>									
DISCOVER-1	56/89 (63%)	41/82 (50%)	9/78 (12%)	5,45 (2,89; 10,29) p < 0,0001	0,51 (0,39; 0,64) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	52% (40%; 64%), p < 0,0001	4,33 (2,26; 8,31) p < 0,0001	0,38 (0,26; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	39% (26%; 51%), p < 0,0001
DISCOVER-2	112/184 (61%)	121/176 (79%)	18/183 (23%)	6,19 (3,93; 9,74) p < 0,0001	0,51 (0,43; 0,59) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	51% (43%; 59%), p < 0,0001	6,99 (4,46; 10,96) p < 0,0001	0,59 (0,51; 0,67) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	59% (51%; 67%), p < 0,0001
COSMOS	nd.	68/133 (51,1%)	4/53 (7,5%)		nd.		6,77 (2,60; 17,64) p < 0,0001	0,44 (0,33; 0,55) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	43,7% (32,7%; 54,7%), p < 0,001

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (zakres), p		Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (zakres), p		Zmiana procentowa vs PBO (zakres), p	
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*		
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^^</sup>	41*/61 (67,2%)	29*/53 (54,7%)	7*/52 (13,5%)	4,99 (2,45; 10,17) p < 0,0001	0,54 (0,39; 0,69) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	bd.	4,06 (1,96; 8,45) p = 0,0002	0,41 (0,25; 0,58) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	bd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^^</sup>	15*/28 (53,6%)	12*/29 (41,4%)	2*/26 (7,7%)	6,96 (1,76; 27,56) p = 0,0057	0,46 (0,25; 0,67) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	bd.	5,38 (1,33; 21,82) p = 0,0185	0,34 (0,13; 0,54) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0014	bd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	40/89 (45%)	21/82 (26%)	5/78 (6%)	7,01 (2,91; 16,88) p < 0,0001	0,39 (0,27; 0,50) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	39% (28%; 50%), p < 0,0001	4,00 (1,58; 10,07) p = 0,0033	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0006	20% (10%; 30%), p = 0,0005
<i>DISCOVER-2</i>	82/184 (44,6%**)	80/176 (45,5%**)	5/183 (2,7%**)	16,31 (6,77; 39,30) p < 0,0001	0,42 (0,34; 0,49) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001	42% (35%; 50%), p < 0,0001	16,64 (6,90; 40,09) p < 0,0001	0,43 (0,35; 0,50) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	42% (35%; 50%), p < 0,0001
<i>COSMOS</i>	nd.	41*/133 (30,8%) <sup>^^</sup>	2*/53 (3,8%) <sup>^^</sup>		nd.		8,17 (2,05; 32,57) p = 0,0029	0,27 (0,18; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	27,4% (17,9%; 36,8%), p < 0,001
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	30*/61 (49,2%)	18*/53 (34,0%)	5*/52 (9,6%)	5,11 (2,14; 12,23) p = 0,0002	0,40 (0,25; 0,54) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	bd.	3,53 (1,42; 8,81) p = 0,0068	0,24 (0,09; 0,39) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0015	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (zakres), p		Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (zakres), p			
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*		
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	10*/28 (35,7%)	3*/29 (10,3%)	0*/26 (0,0%)	<b>19,55 (1,20; 317,75)</b> p = 0,0366	<b>0,36 (0,17; 0,54)</b> NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001	bd.	6,30 (0,34; 116,49) p = 0,2162	0,10 (-0,02; 0,23) p = 0,1065	bd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg. (analiza uwzględniająca korektę EE)</b>									
<i>COSMOS</i>	nd.	45*/133 (33,8%)	2*/53 (3,8%)				<b>8,97 (2,26; 35,64)</b> p = 0,0018	<b>0,30 (0,21; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>30,1% (20,5%; 39,8%), p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z doniesienia konferencyjnego *Gottlieb 2020*;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Ritchlin 2021*;

<sup>^^</sup> w przypadku analizy PP odsetki te wyniosły 34,7% (N = 118) w grupie GUS 100 Q8W i 4,8% (N = 42) w grupie PBO – badacze nie oszacowali wartości zmiany procentowej między grupami.

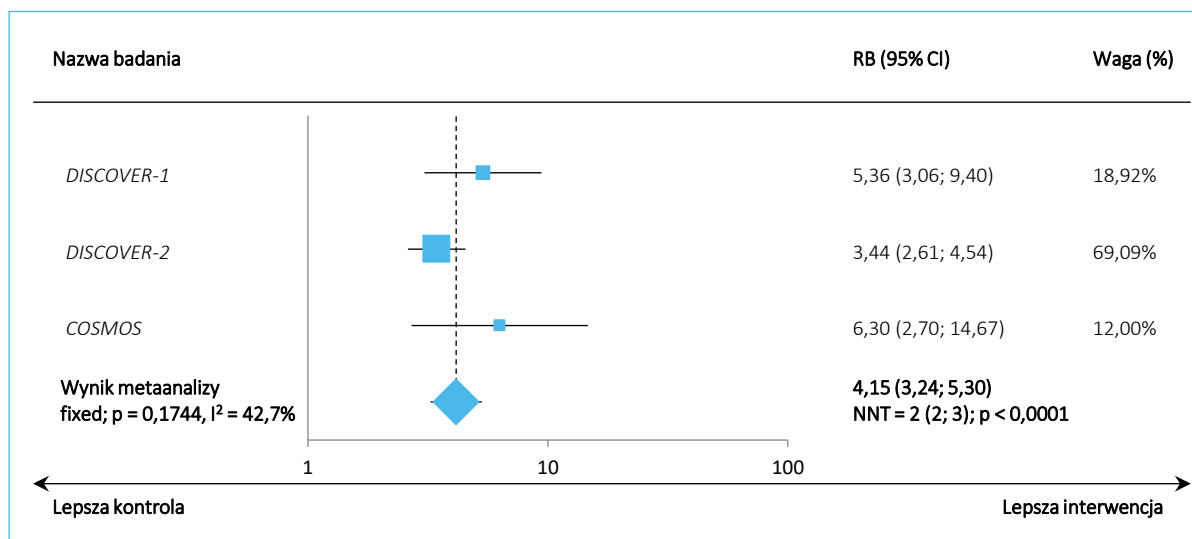
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

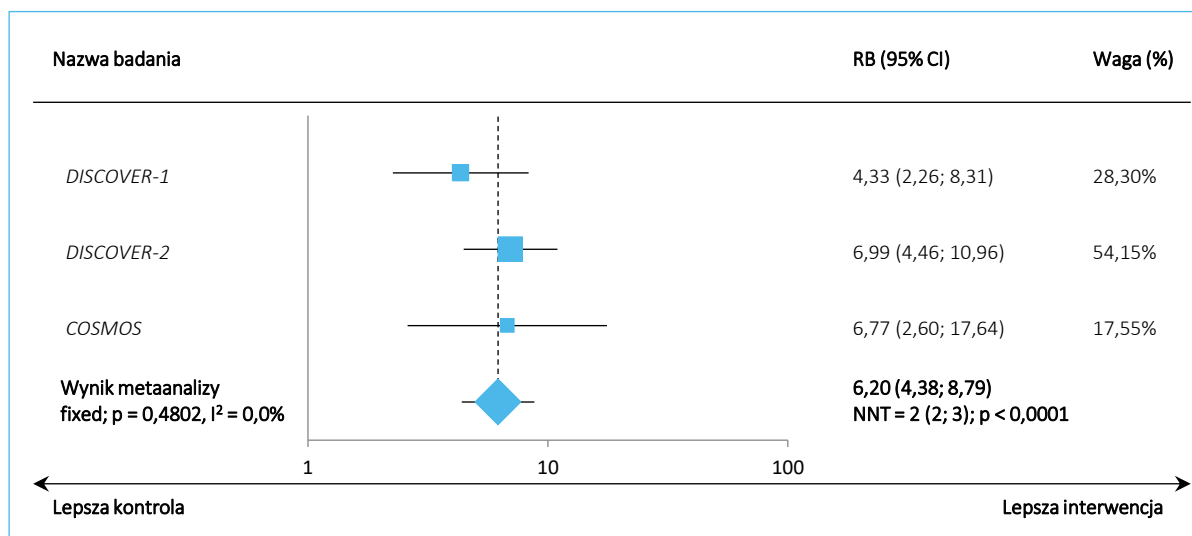
Wszystkie analizowane poprawy PASI (75%, 90% i 100%) wystąpiły u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych GUS 100 Q8W zarówno w badaniu *DISCOVER-1* (odpowiednio RB = 5,36 [95% CI: 3,06; 9,40],  $p < 0,0001$ , NNT = 2 [95% CI: 2; 3], RB = 4,33 [95% CI: 2,26; 8,31],  $p < 0,0001$ , NNT = 3 [95% CI: 2; 4] i RB = 4,00 [95% CI: 1,58; 10,07],  $p = 0,0033$ , NNT = 6 [95% CI: 4; 13]), jak i *DISCOVER-2* (odpowiednio RB = 3,44 [95% CI: 2,61; 4,54],  $p < 0,0001$ , NNT = 2 [95% CI: 2; 3], RB = 6,99 [95% CI: 4,46; 10,96],  $p < 0,0001$ , NNT = 2 [95% CI: 2; 2] i RB = 16,64 [95% CI: 6,90; 40,09],  $p < 0,0001$ , NNT = 3 [95% CI: 2; 3]). Podobnie było dla oceny PASI75, PASI90 i PASI100 w próbie *COSMOS*, odpowiednio RB = 6,30 (95% CI: 2,70; 14,67),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3), RB = 6,77 (95% CI: 2,60; 17,64),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i RB = 8,17 (95% CI: 2,05; 32,57),  $p = 0,0029$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6) (8,97 [95% CI: 2,26; 35,64],  $p = 0,0018$ , NNT = 4 [95% CI: 3; 5] w przypadku analizy z korektą EE). Podobne wnioskowanie dotyczyło także porównania GUS 100 Q8W vs PBO pod względem PASI90 w podgrupach pacjentów wcześniej stosujących i niestosujących inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*. W przypadku oceny PASI100 istotne wyniki na korzyść GUS 100 Q8W dotyczyły jedynie podgrupy chorych wcześniej niestosujących inhibitorów TNF. Dodatkowo w badaniu *COSMOS* podano informację o odsetku chorych z PASI100 w 16 tyg. – był on istotnie ( $p < 0,001$ ) wyższe w grupie GUS 100 Q8W w odniesieniu do PBO.

Metaanaliza danych z uwzględnionych badań również potwierdziła, że wszystkie analizowane poprawy PASI (75%, 90% i 100%) były uzyskiwane podczas leczenia GUS 100 Q8W niż placebo. Dla populacji ogólnych prób wyniki wyniosły odpowiednio RB = 4,15 (95% CI: 3,24; 5,30),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3), RB = 6,20 (95% CI: 4,38; 8,79),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RB = 8,23 (95% CI: 3,17; 21,33),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 7) (8,43 [95% CI: 3,25; 21,85],  $p < 0,0001$ , NNT = 4 [95% CI: 3; 6] w przypadku analizy z korektą EE w próbie *COSMOS*). Dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* rezultaty prezentują się natomiast następująco: RB = 6,15 (95% CI: 4,20; 9,02),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3) dla PASI90 i RB = 7,70 (95% CI: 1,58; 37,66),  $p = 0,0117$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 6) dla PASI100. Natomiast metaanaliza danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* wykazała, że RB dla PASI90 wyniosło 6,40 (95% CI: 2,88; 14,21),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4), a dla PASI100 7,88 (95% CI: 2,24; 27,68),  $p = 0,0013$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) i 8,55 (95% CI: 2,44; 30,01),  $p = 0,0008$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6) w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS*. Graficznie obliczenia zaprezentowano poniżej.

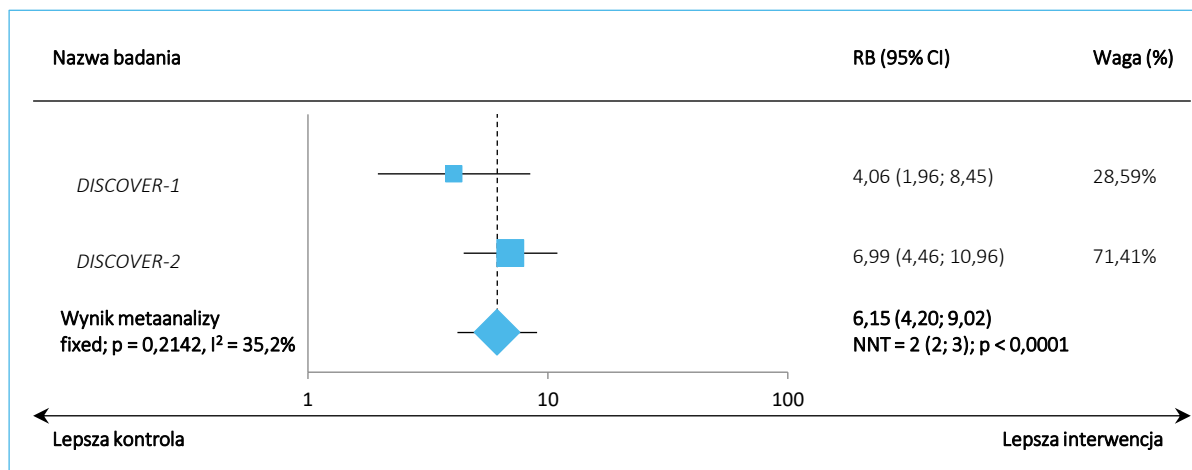
Wykres 57. Odsetek chorych z PASI75 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



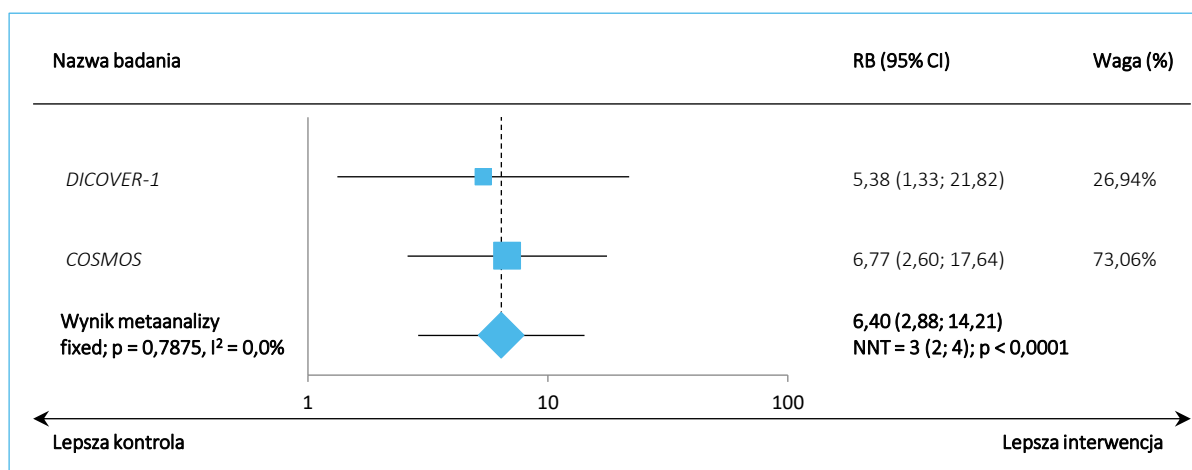
Wykres 58. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



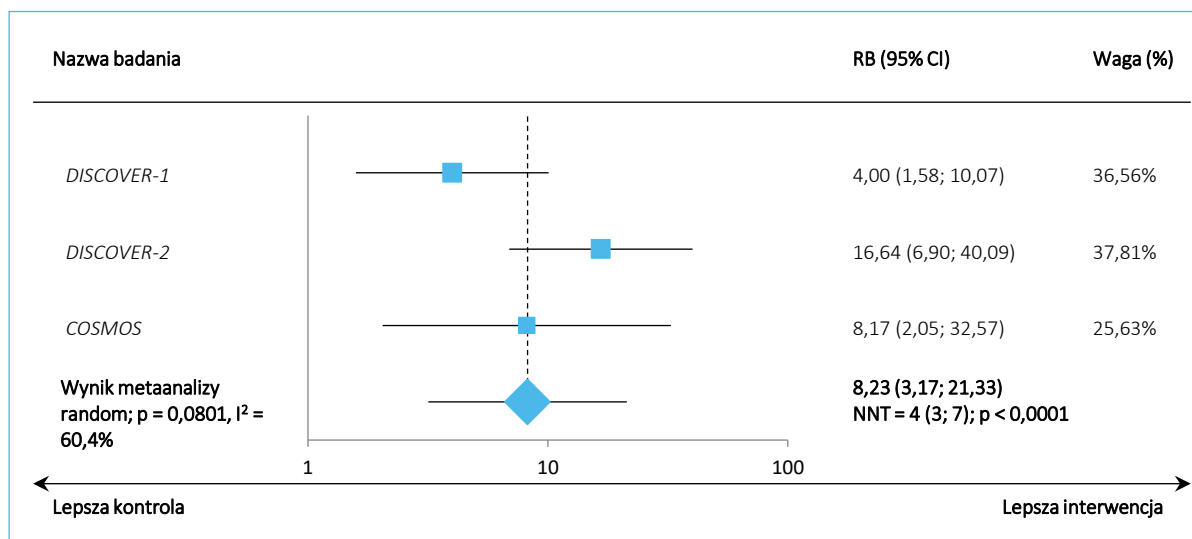
Wykres 59. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



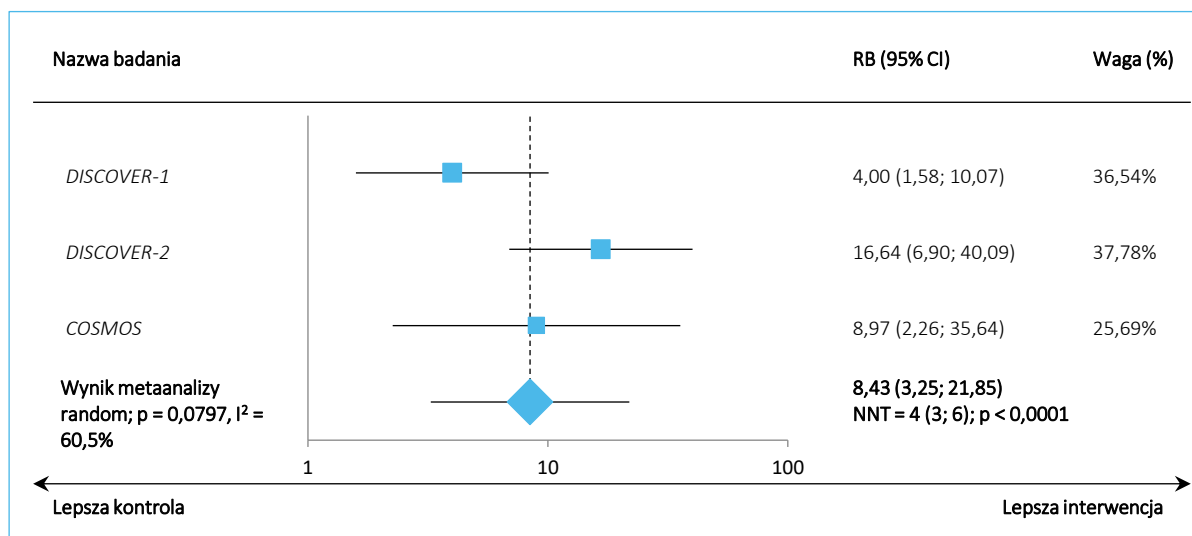
Wykres 60. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



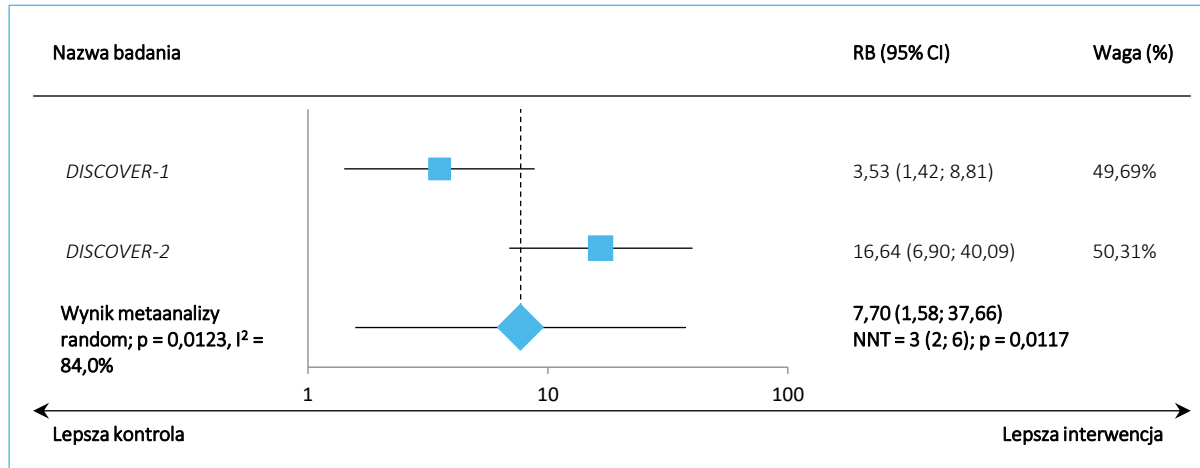
Wykres 61. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



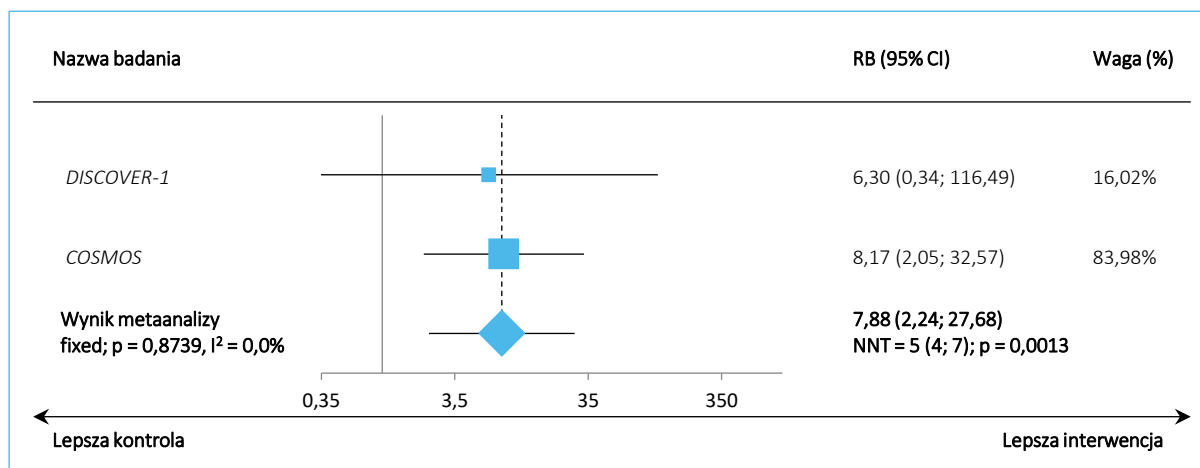
Wykres 62. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* – analiza uwzględniająca korektę EE (populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



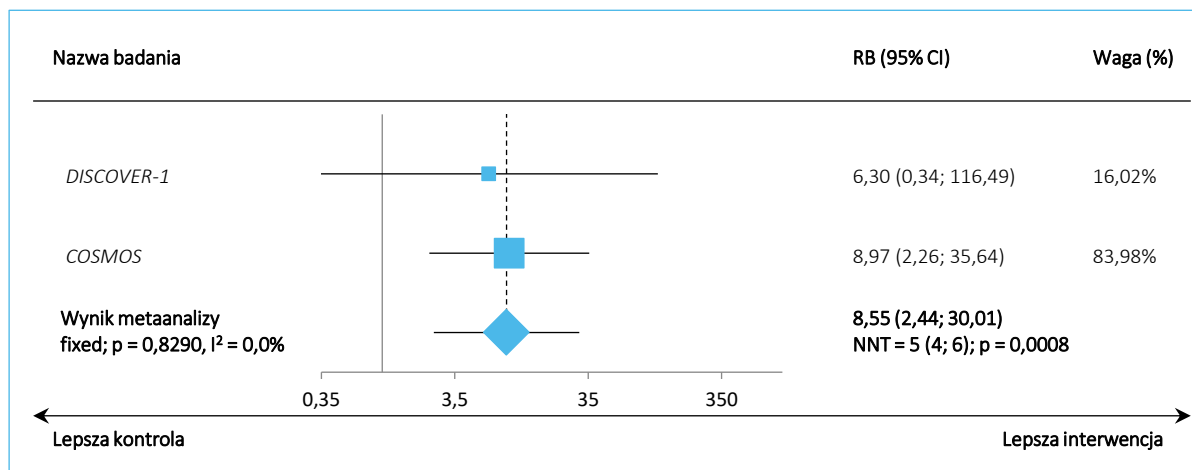
Wykres 63. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 64. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 65. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).



Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono także informacje o zmianie punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg. Dane te prezentuje kolejna tabela.

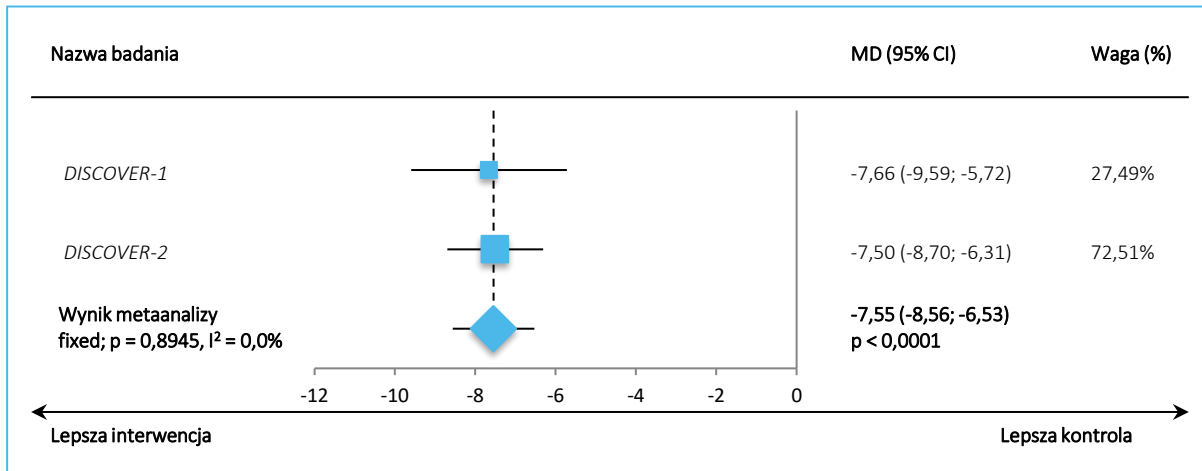
Tabela 47. Zmiana punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	Średnia zmiana (95% CI; LSM)			MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO		
<b>Zmiana punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg. (N = 89 vs N = 82 vs N = 78 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-10,915 (-12,224;-9,605); SD = 6,30*	-9,974 (-11,323;-8,624); SD = 6,23*	-2,317 (-3,709;-0,926); SD = 6,27*	<b>-8,60 (-10,51;-6,69) p &lt; 0,0001</b>	<b>-7,66 (-9,59;-5,72) p &lt; 0,0001</b>
<i>DISCOVER-2</i>	-11,471 (-12,325;-10,617); SD = 5,91*	-11,407 (-12,265;-10,549); SD = 5,81*	-3,904 (-4,748;-3,059); SD = 5,72*	<b>-7,57 (-8,76;-6,38) p &lt; 0,0001</b>	<b>-7,50 (-8,70;-6,31) p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych próbach stwierdzono istotnie większe zmniejszenie nasilenia zmian skórnych podczas terapii GUS 100 Q8W niż w przypadku placebo – MD = -7,66 (95% CI: -9,59; -5,72), p < 0,0001 dla próby *DISCOVER-1* i MD = -7,50 (95% CI: -8,70; -6,31), p < 0,0001 dla badania *DISCOVER-2*. Podobne wyniki dała metaanaliza danych badań – WMD = -7,55 (95% CI: -8,56; -6,53), p < 0,0001.

Wykres 66. Zmiana punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 5.4.1.3 Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności

#### 5.4.1.3.1 Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-Item Short-form Health Survey) – składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, Physical Component Summary)

Następna tabela prezentuje informacje odnośnie zmiany punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (36-item short form health survey). Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę jakości życia.

Tabela 48. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI; LSM), N				
<b>Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36</b>					
DISCOVER-1	6,87 (5,60; 8,14)	6,10 (4,83; 7,37)	1,96 (0,69; 3,24)	<b>4,91 (3,19; 6,63), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>	<b>4,14 (2,42; 5,85), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>
DISCOVER-2	7,04 (6,14; 7,94)	7,39 (6,50; 8,29)	3,42 (2,53; 4,32)	<b>3,62 (2,39; 4,85), p = 0,011<sup>^</sup></b>	<b>3,97 (2,75; 5,20), p = 0,011<sup>^</sup></b>
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	6,86 (6,10; 7,62), SD = 7,49*, N = 373*	6,82 (6,06; 7,58), SD = 7,51*, N = 375*	2,80 (2,04; 3,56), SD = 7,48*, N = 372*	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = 4,06 (95% CI: 2,99; 5,13) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>	<b>MD GUS 100 Q8W vs PBO = 4,02 (95% CI: 2,95; 5,09) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>
COSMOS	nd.	3,514** (2,31; 4,72)	-0,387 (-1,84; 1,07)	nd.	<b>3,901 (2,457; 5,346), p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w analizie z korektą na EE odpowiednio 4,275 i -0,035, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła 4,310 (95% CI: 2,834; 5,786), p < 0,001; w przypadku analizy PP odpowiednio 3,903 i -0,097, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła 4,000 (95% CI: 2,395; 5,605), p < 0,001;

<sup>^</sup> p dopasowane z użyciem *US procedure*;

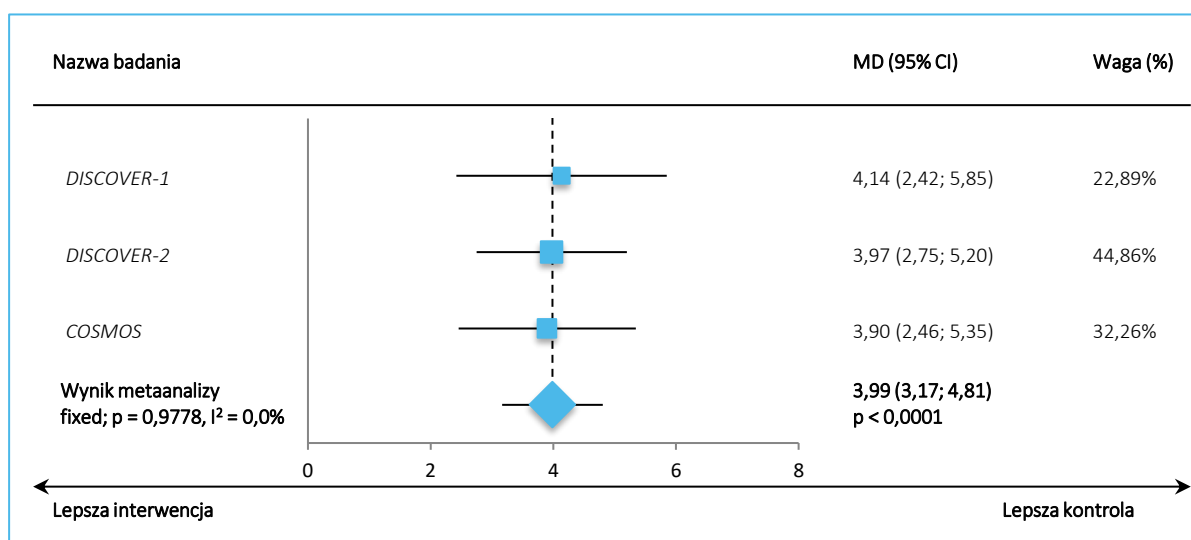
<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

Zarówno w próbie DISCOVER-1, jak i DISCOVER-2, a także badaniu COSMOS wykazano, że poprawa punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 była znamienne większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, odpowiednio średnia różnica zmian (LSM) wyniosła 4,14 (95% CI: 2,42; 5,85), p < 0,0001, 3,97 (95% CI: 2,75; 5,20), p = 0,011 i 3,901 (95% CI: 2,457; 5,346), p < 0,001. Rezultaty te potwierdzają dane spulowane z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 – MD = 4,02 (95% CI: 2,95; 5,09), p < 0,0001.

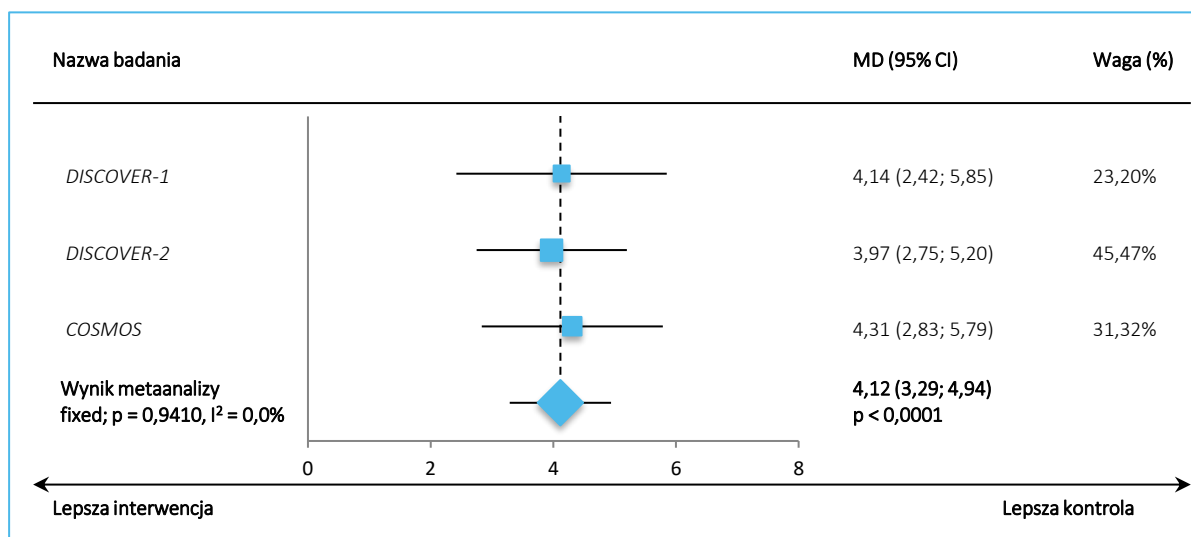
Metaanaliza odwrotnych wariancji z wykorzystaniem średniej różnicy zmian, podanej w poszczególnych próbach prób, wykazała, że poprawa punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 była znamienne większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, WMD = 3,99 (95% CI:

3,17; 4,81),  $p < 0,0001$  oraz  $WMD = 4,12$  (95% CI: 3,29; 4,94),  $p < 0,0001$  w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS*.

Wykres 67. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 68. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* – analiza uwzględniająca korektę EE (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Dodatkowo w publikacjach *Coates 2021c*, *McInnes 2021a* i na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) zaprezentowano informację na temat odsetka chorych z badań *COSMOS*, *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, którzy

uzyskali istotną klinicznie,  $\geq 5$ -punktową poprawę składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 – dane zamieszczono w kolejnej tabeli. Prawdopodobieństwo uzyskiwania takiej poprawy było znamienne, odpowiednio około 3 razy, 1,8 razy i 1,5 razy większe podczas terapii GUS 100 Q8W niż PBO, odpowiednio  $RB = 2,71$  (95% CI: 1,65; 4,44),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 4$  (95% CI: 3; 7),  $RB = 1,79$  (95% CI: 1,24; 2,59),  $p = 0,0019$ ,  $NNT = 9$  (95% CI: 6; 23) i  $RB = 1,51$  (95% CI: 1,25; 1,81),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 9). Wnioskowanie potwierdza metaanaliza informacji z analizowanych prób, której wynik zaprezentowano graficznie pod tabelą –  $RB = 1,81$  (95% CI: 1,35; 2,44),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 6).

Tabela 49. Odsetek pacjentów z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (McInnes 2021a i Coates 2021c).

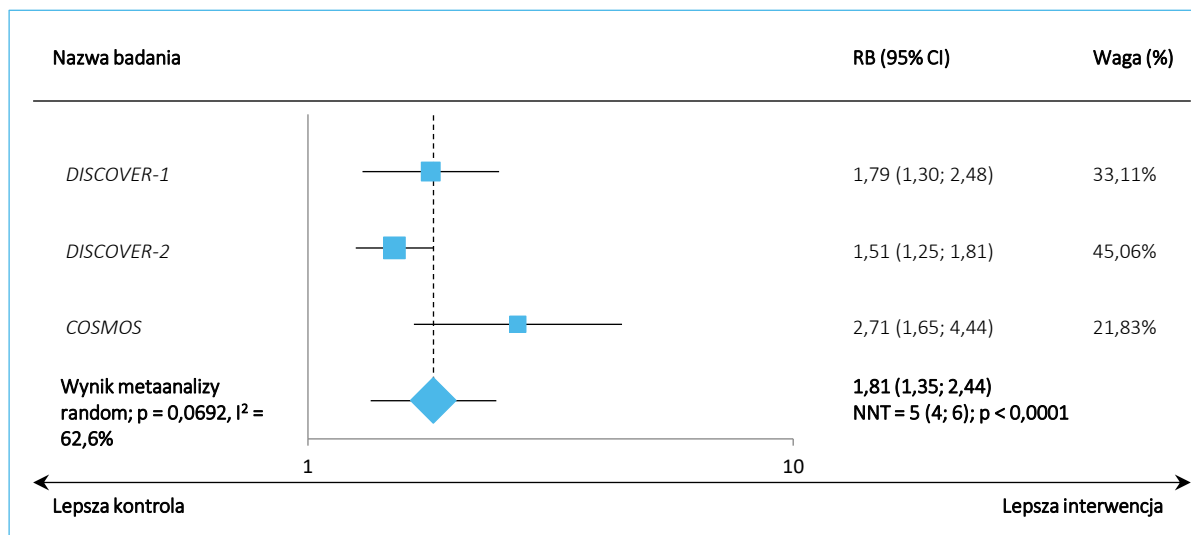
Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	$RB_{GUS\ 100\ Q4W\ vs\ PBO}$ (95% CI), $p^*$	$RD_{GUS\ 100\ Q4W\ vs\ PBO}$ (95% CI), $p^*$	$RB_{GUS\ 100\ Q8W\ vs\ PBO}$ (95% CI), $p^*$	$RD_{GUS\ 100\ Q8W\ vs\ PBO}$ (95% CI), $p^*$
	n (%)						
<b>Odsetek pacjentów z <math>\geq 5</math>-punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 <sup>^</sup>	69*/128 (53,9%)	65*/127 (51,2%)	36*/126 (28,6%)	1,90 (1,38; 2,62) $p < 0,0001$	0,26 (0,14; 0,37) $NNT = 4$ (3; 8) $p < 0,0001$	1,79 (1,24; 2,59) $p = 0,0019$	0,12 (0,05; 0,19) $NNT = 9$ (6; 23) $p = 0,0013$
DISCOVER-2	137*/245 (56%)	149*/248 (60%)	98*/246 (40%)	1,40 (1,16; 1,70) $p = 0,0005$	0,16 (0,07; 0,25) $NNT = 7$ (5; 14) $p = 0,0003$	1,51 (1,25; 1,81) $p < 0,0001$	0,20 (0,12; 0,29) $NNT = 5$ (4; 9) $p < 0,0001$
COSMOS	nd.	80*/189 (42,3%)	15*/96 (15,6%)	nd.		2,71 (1,65; 4,44) $p < 0,0001$ ; $p < 0,001^{**}$	0,27 (0,17; 0,37) $NNT = 4$ (3; 7) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji Coates 2021c;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Wykres 69. Odsetek chorych z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.3.2 Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-Item Short-form Health Survey) – składowa dotycząca zdrowia psychicznego (MCS, Mental Component Summary)

Tabela zaprezentowana poniżej zestawia informacje odnośnie do zmiany punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (36-item short form health survey). Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę jakości życia.

Tabela 50. Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36</b>					
DISCOVER-1	3,60 (2,17; 5,02)	3,20 (1,78; 4,63)	2,37 (0,93; 3,81)	1,23 (-0,71; 3,16), p = 0,21 <sup>^</sup>	0,83 (-1,10; 2,77), p = 0,40 <sup>^</sup>
DISCOVER-2	4,22 (3,14; 5,29)	4,17 (3,10; 5,23)	2,14 (1,07; 3,22)	<b>2,07 (0,60; 3,54),</b> p = 0,072 <sup>^</sup>	<b>2,02 (0,56; 3,49),</b> p = 0,072 <sup>^</sup>
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	3,93 (3,03; 4,82), SD = 8,82*, N = 373*	3,75 (2,86; 4,64), SD = 8,79*, N = 375*	2,12 (1,23; 3,02), SD = 8,81*, N = 372*	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = 1,81 (95% CI: 0,54; 3,08)</b> p = 0,0051*; p = 0,003 <sup>^^</sup>	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = 1,63 (95% CI: 0,37; 2,89)</b> p = 0,0114*; p = 0,006 <sup>^^</sup>

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
COSMOS	nd.	2,10 (0,54; 3,65)	0,36 (-1,52; 2,25)	nd.	1,73 (-0,14; 3,61), P = 0,070

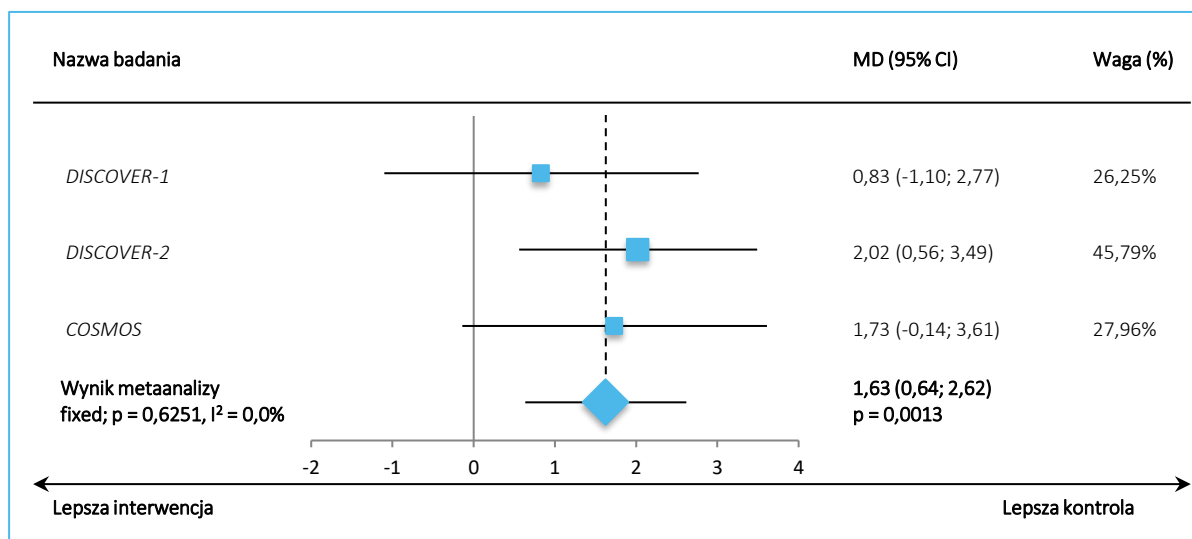
<sup>^</sup> p dopasowane z użyciem *US procedure*;

<sup>^^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*.

Biorąc pod uwagę wartość przedziałów ufności, tylko w badaniu *DISCOVER-2* poprawa punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 była istotnie większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła 2,02 (95% CI: 0,56; 3,49). Dane spulwane z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* wskazują natomiast na istotne różnice na korzyść GUS 100 Q8W – MD = 1,63 (95% CI: 0,37; 2,89), p = 0,0114.

Metaanaliza odwrotnych wariacji z wykorzystaniem średniej różnicy zmian, podanej w poszczególnych próbach, wykazała, że poprawa punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 była znamienne większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, WMD = 1,63 (95% CI: 0,64; 2,62), p = 0,0013.

Wykres 70. Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Dodatkowo w publikacjach *Coates 2021c*, *McInnes 2021a* i na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) zaprezentowano informację na temat odsetka chorych z analizowanych badań, którzy uzyskali **istotną klinicznie,  $\geq 5$ -punktową poprawę składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36** – dane prezentuje

poniższa tabela. Prawdopodobieństwo uzyskiwania takiej poprawy w badaniach *DISCOVER-1* i *COSMOS* było znamienne, odpowiednio około 1,5 razy i prawie 2 razy większe podczas terapii GUS 100 Q8W niż PBO, RB = 1,49 (95% CI: 1,02; 2,16), p = 0,0368, NNT = 9 (95% CI: 5; 96) i RB = 1,83 (95% CI: 1,09; 3,07), p = 0,0220, NNT = 8 (95% CI: 5; 31). W badaniu *DISCOVER-2* różnice te były nieistotne. Z kolei metaanaliza informacji z obu prób wskazuje na korzyść GUS 100 Q8W (jej wynik zaprezentowano graficznie pod tabelą) – RB = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), p = 0,0009, NNT = 11 (95% CI: 7; 24).

Tabela 51. Odsetek pacjentów z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* (McInnes 2021a i Coates 2021c).

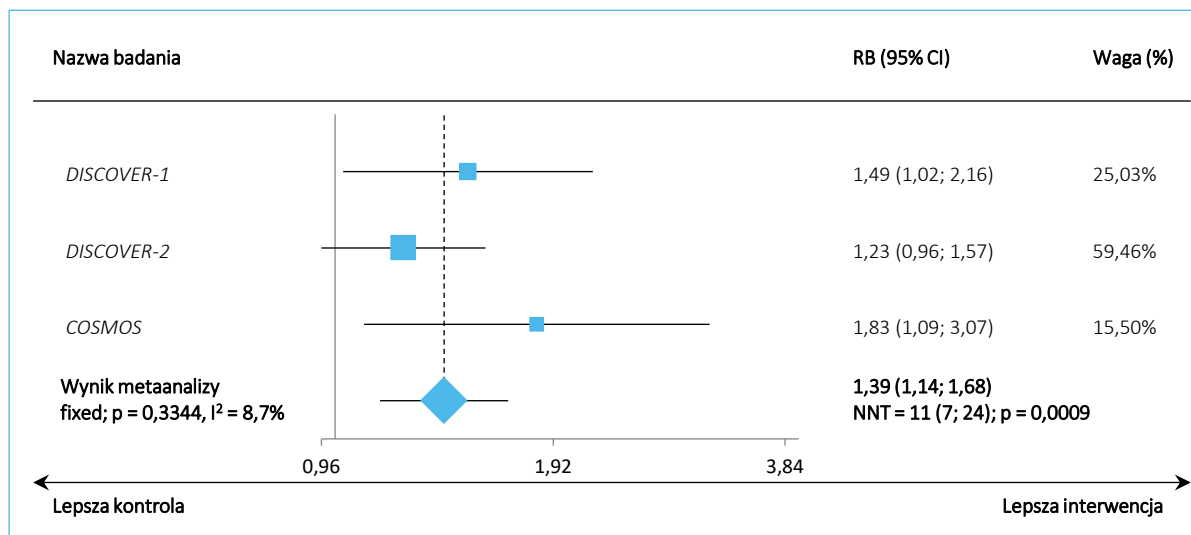
Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek pacjentów z <math>\geq 5</math>-punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> <sup>^</sup>	55*/128 (43,0%)	48*/127 (37,8%)	32*/126 (25,4%)	<b>1,69 (1,18; 2,42)</b> p = 0,0042	<b>0,18 (0,06; 0,29)</b> NNT = 6 (4; 17) p = 0,0027	<b>1,49 (1,02; 2,16)</b> p = 0,0368	<b>0,12 (0,01; 0,24)</b> NNT = 9 (5; 96) p = 0,0323
<i>DISCOVER-2</i>	83*/245 (34%)	94*/248 (38%)	76*/246 (31%)	1,10 (0,85; 1,42) p = 0,4803	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4798	1,23 (0,96; 1,57) p = 0,1027	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,1001
<i>COSMOS</i>	nd.	54*/189 (28,6%)	15*/96 (15,6%)	nd.	nd.	<b>1,83 (1,09; 3,07)</b> p = 0,0220; P = 0,016**	<b>0,13 (0,03; 0,23)</b> NNT = 8 (5; 31) p = 0,0090

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji Coates 2021c;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Wykres 71. Odsetek chorych z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.3.3 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano informacje o ocenie jakości życia pacjentów z badania *DISCOVER-2* przy użyciu skali EQ-5D-5L, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta. Dane prezentuje tabela zamieszczona poniżej – wykazano, że stosowanie GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO powoduje istotnie większą poprawę punktacji skali EQ-5D-5L (EQ-VAS), jak i wskaźnika EQ-5D, odpowiednio MD = 11,58 (95% CI: 8,06; 15,10),  $p < 0,0001$  i MD = 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08),  $p < 0,0001$ .

Tabela 52. Zmiana punktacji skali EQ-5D-5L; badanie *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, $p^*$	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, $p^*$
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji skali EQ-5D-5L (EQ-VAS) w 24 tyg. (N = 245 vs N = 248 vs N = 246)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	18,089 (15,596; 20,581); SD = 19,91*	18,371 (15,890; 20,852); SD = 19,93*	6,79 (4,298; 9,294); SD = 19,99*	<b>11,30 (7,77; 14,83)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b>11,58 (8,06; 15,10)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>Zmiana punktacji wskaźnika EQ-5D w 24 tyg. (N = 245 vs N = 248 vs N = 246)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	0,116 (0,100; 0,132); SD = 0,13*	0,115 (0,099; 0,131); SD = 0,13*	0,053 (0,037; 0,069); SD = 0,13*	<b>0,06 (0,04; 0,09)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b>0,06 (0,04; 0,08)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Curtis 2021b* podano, że objawy skórne i stawowe, zapalenie palców, zmęczenie, ból oraz podwyższone stężenie CRP były istotnie związane ze zmniejszoną jakością życia, ocenioną przy użyciu EQ-VAS i wskaźnika EQ-5D.

#### 5.4.1.3.4 Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)

W publikacji *Rahman 2021* odnaleziono informacje z obu analizowanych prób na temat oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienną aktywność i funkcjonowanie przy użyciu skali FACIT-F. Kwestionariusz FACIT-Fatigue składa się z 13 pytań, które oceniają poziom zmęczenia i znużenia pacjenta w ciągu ostatnich 7 dni. Każde pytanie jest oceniane w 5-stopniowej skali (0=wcale; 1=trochę; 2=trochę; 3=dość; 4=bardzo dużo). Wyniki mogą wynieść od 0 do 52 punktów. Niższe wyniki odzwierciedlają silniejsze zmęczenie (*Cella 2005*). Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 53. Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Rahman 2021*).

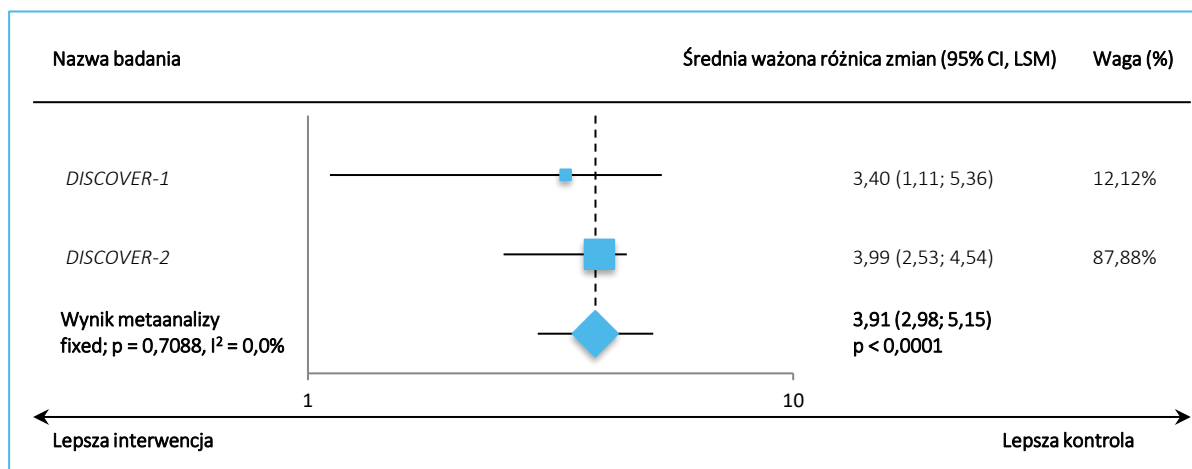
Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO (do 24 tyg.)/ PBO → GUS 100 Q4W (od 24 do 52 tyg.)	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	5,84 (4,416; 7,267) <sup>^</sup> , N = 128	5,61 (4,181; 7,036) <sup>^</sup> , N = 127	2,21 (0,773; 3,638) <sup>^</sup> , N = 126	<b>3,64 (1,68; 5,59), p &lt; 0,001</b>	<b>3,40 (1,44; 5,36), p &lt; 0,001</b>
<i>DISCOVER-2</i>	7,11 (6,051; 8,171) <sup>^</sup> , N = 245	7,55 (6,496; 8,603) <sup>^</sup> , N = 246	3,56 (2,500; 4,619) <sup>^</sup> , N = 244	<b>3,55 (2,08; 5,02), p &lt; 0,001</b>	<b>3,99 (2,53; 5,45), p &lt; 0,001</b>

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Średnia zmiana punktacji w skali FACIT-F zarówno w grupie GUS 100 Q8W była istotnie wyższa w obu analizowanych próbach w porównaniu do placebo – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła odpowiednio 3,40 (95% CI: 1,44; 5,36) i 3,99 (95% CI: 2,53; 5,45). Wyniki były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Poprawę odnotowano już w 8 tyg. w badaniu *DISCOVER-2* i w 16 tyg. w próbie *DISCOVER-1*. Wnioskowanie potwierdziła metaanaliza danych z obu prób – średnia ważona różnica zmian (LSM) wynosiła 3,91 (95% CI: 2,98; 5,15),  $p < 0,0001$ .



Wykres 72. Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Badacze podali również, że na podstawie przeprowadzonej analizy mediacji (*mediation analysis*) można stwierdzić, że wpływ GUS na zmęczenie jest niezależny po dopasowaniu z uwagi na ACR20, MDA i CRP (dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Rahman 2021a* wymieniono tu także dopasowanie z uwagi na DAPSA). Wskazano też, że oba schematy dawkowania guselkumabu charakteryzowały się numerycznie większym odsetkiem chorych uzyskujących poszczególną zmianę (od  $\geq 2$  do  $\geq 12$  punktów) od wyjściowej punktacji skali FACIT-F w 24 tyg. w porównaniu do grupy PBO.

Ponadto dla wszystkich badań odnaleziono również dane na temat odsetka chorych, którzy uzyskiwali istotną klinicznie poprawę ( $\geq 4$ -punktowy wzrost) w skali FACIT-F – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Rahman 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO (do 24 tyg.) / PBO → GUS 100 Q4W (od 24 do 52 tyg.)	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p	
	n (%)									
<b>Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.</b>										
DISCOVER-1	81*/128 (63,3%)	68*/127 (53,5%)	44*/126 (34,9%)	1,81 (1,38; 2,38) p < 0,0001	0,28 (0,17; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28,3% (16,6%; 39,9%), p < 0,001	1,53 (1,15; 2,05) p = 0,0037	0,19 (0,07; 0,31) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0024	18,7% (6,9%; 30,5%), p < 0,01	
DISCOVER-2	146*/245 (59,6%)	150*/248 (60,5%)	112*/246 (45,5%)	1,31 (1,10; 1,55) p = 0,0021	0,14 (0,05; 0,23) NNT = 8 (5; 19) p = 0,0016	14,1% (5,4%; 22,7%), p < 0,001	1,33 (1,12; 1,57) p = 0,0010	0,15 (0,06; 0,24) NNT = 7 (5; 16) p = 0,0008	15,0% (6,3%; 2,6%), p < 0,0001	
COSMOS	nd.	81/189 (42,9%)	20/96 (20,8%)		nd.		2,06 (1,35; 3,14) p = 0,0008	0,22 (0,11; 0,33) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	21,9% (11,2%; 32,7%), p < 0,001	

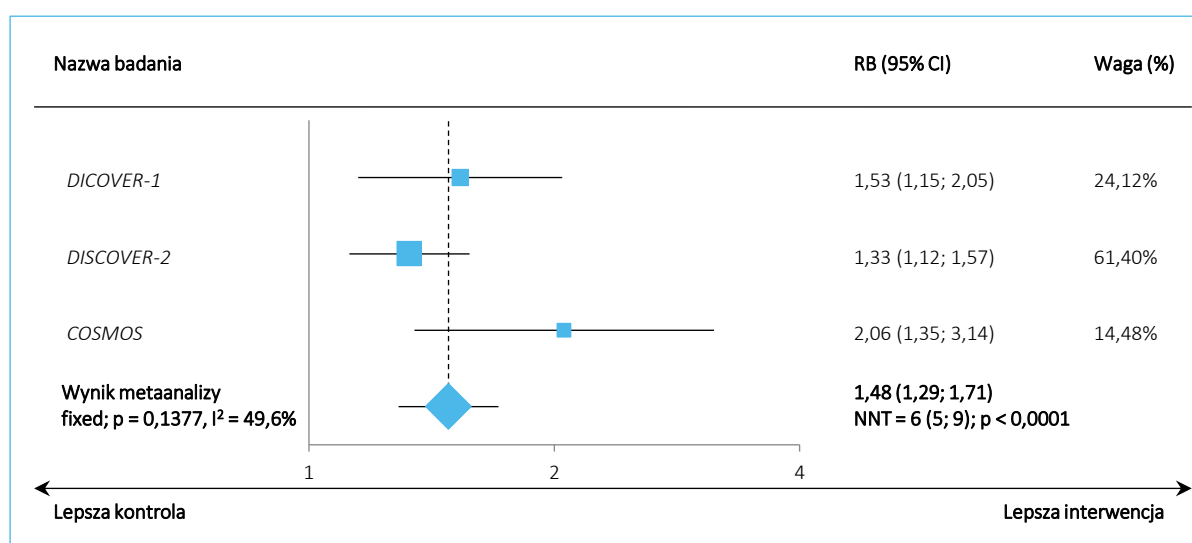
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

We wszystkich analizowanych próbach częstość uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy w skali FACIT-F była znamienne większa w grupie GUS 100 Q8W – RB = 1,53 (95% CI: 1,15; 2,05),  $p = 0,0037$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 16) w próbie *DISCOVER-1*, RB = 1,33 (95% CI: 1,12; 1,57),  $p = 0,0010$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 16) w *DISCOVER-2* i RB = 2,06 (95% CI: 1,35; 3,14),  $p = 0,0008$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 9) w badaniu *COSMOS*. Podobne wnioski daje metaanaliza informacji z tych prób, której obliczenia przedstawiono na wykresie poniżej – RB = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,71),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 9).

Wykres 73. Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.3.5 Dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

Ocenę jakości życia chorych z wykorzystaniem kwestionariusza DLQI (w którym wyższa punktacja oznacza cięższą chorobę) w badaniu *DISCOVER-2* odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Dutz 2020* – informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Zmiana punktacji w kwestionariuszu DLQI w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* (*Dutz 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI <sup>^</sup> ; LSM)				
<b>Zmiana punktacji ogólnej kwestionariusza DLQI w 24 tyg. (N = 184 vs N = 175 vs N = 182)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-8,85 (-9,581; -8,124); SD = 5,04*	-8,95 (-9,691; -8,218); SD = 4,97*	-2,13 (-2,854; -1,404); SD = 4,99*	<b>-6,72 (-7,75; -5,69)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001**</b>	<b>-6,82 (-7,85; -5,79)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001**</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala objawów i odczuć (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-2,25 (-2,420; -2,074); SD = 1,20*	-2,31 (-2,942; -2,141); SD = 2,71*	-0,54 (-0,717; -0,371); SD = 1,19*	<b>-1,71 (-1,95; -1,47)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,77 (-2,21; -1,33)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala codziennej aktywności (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-1,93 (-2,101; -1,756); SD = 1,19*	-1,90 (-2,073; -1,725); SD = 1,18*	-0,45 (-0,624; -0,281); SD = 1,18*	<b>-1,48 (-1,72; -1,24)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,45 (-1,69; -1,21)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala wypoczynku (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-1,75 (-1,923; -1,572); SD = 1,21*	-1,81 (-1,983; -1,628); SD = 1,20*	-0,55 (-0,725; -0,376); SD = 1,20*	<b>-1,20 (-1,45; -0,95)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,26 (-1,51; -1,01)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala aktywności zawodowej i szkolnej (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-0,82 (-0,939; -0,697); SD = 0,84*	-0,87 (-0,989; -0,743); SD = 0,83*	-0,15 (-0,266; -0,024); SD = 0,84*	<b>-0,67 (-0,84; -0,50)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,72 (-0,89; -0,55)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala relacji społecznych (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-1,32 (-1,477; -1,156); SD = 1,11*	-1,27 (-1,434; -1,110); SD = 1,10*	-0,255 (-0,414; -0,095); SD = 1,10*	<b>-1,07 (-1,29; -0,84)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,02 (-1,24; -0,79)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Zmiana punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. – podskala oceniająca leczenie (N = 184 vs N = 176 vs N = 183)</b>					
<i>DISCOVER-2</i>	-0,76 (-0,849; -0,670); SD = 0,62*	-0,79 (-0,885; -0,703); SD = 0,62*	-0,17 (-0,263; -0,084); SD = 0,62*	<b>-0,59 (-0,72; -0,46)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,62 (-0,75; -0,49)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z doniesienia konferencyjnego *Dutz 2020*;<sup>^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Dutz 2020* podano, że wartości prezentują zakres, jednak zgodnie z treścią abstraktu jest to najprawdopodobniej 95% CI i tak przyjęto w niniejszej analizie.

Zarówno dla oceny ogólnej punktacji kwestionariusza DLQI, jak i jego poszczególnych podskali w obu analizowanych schematach podawania GUS obserwowano istotnie ( $p < 0,0001$ ) większą redukcję ich punktacji w odniesieniu do placebo. Dla punktacji ogólnej różnice były znamienne już w 8 tyg. ( $p < 0,001$ ).

Ponadto w doniesieniu *Dutz 2020* przedstawiono dane na temat odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite ustąpienie objawów związanych ze skórą (zdefiniowane jako punktacja 0 w podskali objawów i odczuć), jak i brak wpływu stanu skóry na jakość życia (zdefiniowane jako całkowita punktacja DLQI wynosząca 0 lub 1). Zaprezentowano je w kolejnej tabeli.

Tabela 56. Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowite ustąpienie objawów związanych ze skórą, jak i brak wpływu stanu skóry na jakość życia w 24 tyg.; *DISCOVER-2* (Dutz 2020).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO (do 24 tyg.)	RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p	
	n (%)									
<b>Odsetek chorych z całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-2</i>	84*/170 <sup>^</sup> (49,6%)	86*/158 <sup>^</sup> (54,3%)	29*/169 <sup>^</sup> (16,9%)	2,88 (2,00; 4,15) p < 0,0001	0,32 (0,23; 0,42) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	bd., p < 0,001	3,17 (2,21; 4,55) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	bd., p < 0,001	
<b>Odsetek chorych z brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia w 24 tyg.</b>										
<i>DISCOVER-2</i>	102/170* (59,0%)	101/158* (63,9%)	20/169* (11,8%)	5,07 (3,30; 7,79) p < 0,0001	0,48 (0,39; 0,57) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd., p < 0,001	5,40 (3,52; 8,29) p < 0,0001	0,52 (0,43; 0,61) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	bd., p < 0,001	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> przyjęto liczebności na podstawie wyników dotyczących odsetka chorych z brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia w 24 tyg.

Istotnie większy odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą, jak i brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia stwierdzono w badaniu *DISCOVER-2* w grupie GUS 100 Q8W niż w grupie PBO, odpowiednio RB = 3,17 (95% CI: 2,21; 4,55), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i RB = 5,40 (95% CI: 3,52; 8,29), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) przedstawiono także informacje na temat **istotnej klinicznie, ≥ 5-punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI**, które zamieszczono w tabeli poniżej. Prawdopodobieństwo uzyskania takiej poprawy było znamienne, ponad 2 razy większe w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO, RB = 2,21 (95% CI: 1,76; 2,76), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Tabela 57. Odsetek pacjentów z  $\geq 5$ -punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg.; *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO (do 24 tyg.)	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<b>Odsetek chorych z całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^</sup>	132*/152 (86,8%)	110*/132 (83,3%)	54*/143 (37,8%)	2,30 (1,85; 2,86) p < 0,0001	0,49 (0,39; 0,59) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd.	2,21 (1,76; 2,76) p < 0,0001	0,46 (0,35; 0,56) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

#### 5.4.1.3.6 Pomiar objawów przez pacjenta za pomocą instrumentu PROMIS-29 (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29*)

W doniesieniu konferencyjnym *Orbai 2020* odnaleziono dane o ocenie objawów ogólnoustrojowych z wykorzystaniem poszczególnych domen kwestionariusza PROMIS-29 (z ang. *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29*) w próbie *DISCOVER-1*. Instrument obejmuje 7 domen: depresję, lęk, funkcjonowanie fizyczne, wpływ bólu, zmęczenie, zaburzenia snu oraz zdolność do pełnienia ról społecznych i aktywności. Informacje podsumowuje kolejna tabela – dodatkowe dane odnaleziono na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez badaczy, w grupie GUS 100 Q8W poprawa wszystkich analizowanych domen kwestionariusza PROMIS-29 była istotnie większa niż w grupie placebo.

Tabela 58. Zmiana punktacji domen kwestionariusza PROMIS-29 w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-1* (*Orbai 2020* i [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 128 <sup>^</sup> )	GUS 100 Q8W (N = 127 <sup>^</sup> )	PBO (N = 126 <sup>^</sup> )	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca lęk</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-2,92 (-4,25; -1,59) <sup>^</sup> , SD = 7,68*	-3,23 (-4,57; -1,75) <sup>^</sup> , SD = 8,11*	-1,37 (-2,71; -0,03) <sup>^</sup> , SD = 7,67*	-1,55 (-3,44; 0,34) p = 0,1076; NS	-1,86 (-3,80; 0,08) p = 0,0609; p < 0,05
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca depresję</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-2,67 (-3,92; -1,41) <sup>^</sup> , SD = 7,24*	-3,4 (-4,66; -2,14) <sup>^</sup> , SD = 4,81*	-0,85 (-2,12; 0,42) <sup>^</sup> , SD = 7,27*	-1,82 (-3,60; -0,04)	-2,55 (-4,07; -1,03)

Badanie	GUS 100 Q4W (N = 128 <sup>^</sup> )	GUS 100 Q8W (N = 127 <sup>^</sup> )	PBO (N = 126 <sup>^</sup> )	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (95% CI; LSM)				
				p = 0,0456; p < 0,05	p = 0,0010; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zmęczenie</b>					
DISCOVER-1	-5,08 (-6,45;-3,71) <sup>^</sup> , SD = 7,91*	-4,79 (-6,16;-3,42) <sup>^</sup> , SD = 7,88*	-1,86 (-3,24;-0,48) <sup>^</sup> , SD = 7,90*	-3,22 (-5,16;-1,28) p = 0,0012; p < 0,01	-2,93 (-4,87;-0,99) p = 0,0031; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca wpływ (interference) bólu</b>					
DISCOVER-1	-5,69 (-6,85;-4,53) <sup>^</sup> , SD = 6,70*	-5,49 (-6,65;-4,34) <sup>^</sup> , SD = 6,64*	-2,30 (-3,46;-1,13) <sup>^</sup> , SD = 6,67*	-3,39 (-5,03;-1,75) p < 0,0001; p < 0,01	-3,19 (-4,83;-1,55) p = 0,0001; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca sprawność fizyczną</b>					
DISCOVER-1	5,05 (3,96; 6,13) <sup>^</sup> , SD = 6,26*	3,89 (2,81; 4,98) <sup>^</sup> , SD = 6,24*	1,34 (0,25; 2,43) <sup>^</sup> , SD = 6,24*	3,71 (2,17; 5,25) p < 0,0001; p < 0,01	2,55 (1,01; 4,09) p = 0,0012; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zaburzenia snu</b>					
DISCOVER-1	-2,46 (-3,53;-1,38) <sup>^</sup> , SD = 6,21*	-3,48 (-4,56;-2,40) <sup>^</sup> , SD = 6,21*	-1,17 (-2,25;-0,09) <sup>^</sup> , SD = 6,19*	-1,29 (-2,81; 0,23) p = 0,0973; NS	-2,31 (-3,84;-0,78) p = 0,0030; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zaangażowanie społeczne</b>					
DISCOVER-1	4,52 (3,29; 5,75) <sup>^</sup> , SD = 7,10*	4,90 (3,66; 6,13) <sup>^</sup> , SD = 7,10*	1,45 (0,22; 2,69) <sup>^</sup> , SD = 7,07*	3,07 (1,33; 4,81) p = 0,0006; p < 0,01	3,45 (1,70; 5,20) p = 0,0001; p < 0,01
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca nasilenie bólu</b>					
DISCOVER-1	-2,32 (-2,69;-1,94) <sup>^</sup> , SD = 2,16*	-1,98 (-2,36;-1,61) <sup>^</sup> , SD = 2,16*	-0,56 (-0,94;-0,19) <sup>^</sup> , SD = 2,15*	-1,76 (-2,29;-1,23) p < 0,0001; p < 0,01	-1,42 (-1,95;-0,89) p < 0,0001; p < 0,01

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

NS nieistotnie statystycznie.

Dodatkowo we wspomnianym doniesieniu oraz na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano informacje na temat odsetka chorych, którzy uzyskiwali klinicznie istotną ( $\geq 5$ -punktową) poprawę oraz poprawę  $\geq 3$ -punktową poszczególnych domen analizowanego kwestionariusza. Dane prezentuje tabela zamieszczona poniżej – wykazano, że we wszystkich ocenianych domenach PROMIS-29 znamienne większy odsetek pacjentów leczonych GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO osiągnął klinicznie istotną poprawę. Podobnie było w przypadku analizy poprawy  $\geq 3$ -punktowej, z wyjątkiem domeny oceniającej lęk.

Tabela 59. Zmiana punktacji domen kwestionariusza PROMIS-29 w 24 tyg.; badanie DISCOVER-1 (Orbai 2020 oraz www.clinicaltrials.gov).

Zmiana	GUS 100 Q4W (N = 128 <sup>^</sup> )	GUS 100 Q8W (N = 127 <sup>^</sup> )	PBO (N = 126 <sup>^</sup> )	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*
	n (% <sup>^</sup> )						
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca lęk</b>							
≥ 5-punktowa	49* (38,3%)	53* (41,7%)	36* (28,6%)	1,34 (0,94; 1,91) p = 0,1043; NS	0,10 (-0,02; 0,21) p = 0,0991	<b>1,46 (1,04; 2,06)</b> p = <b>0,0310</b> ; p < <b>0,05</b>	<b>0,13 (0,02; 0,25)</b> NNT = 8 (5; 67) p = <b>0,0268</b>
≥ 3-punktowa	54* (42,2%)	58* (45,7%)	44* (34,9%)	1,21 (0,88; 1,65) p = 0,2364	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2328	1,31 (0,96; 1,77) p = 0,0843	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0795
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca depresję</b>							
≥ 5-punktowa	39* (30,5%)	46* (36,2%)	25* (19,8%)	1,54 (0,99; 2,38) p = 0,0548; NS	<b>0,11 (0,00; 0,21)</b> p = <b>0,0491</b>	<b>1,83 (1,20; 2,78)</b> p = <b>0,0050</b> ; p < <b>0,01</b>	<b>0,16 (0,05; 0,27)</b> NNT = 7 (4; 19) p = <b>0,0032</b>
≥ 3-punktowa	49* (38,3%)	50* (39,4%)	33* (26,2%)	<b>1,46 (1,01; 2,11)</b> p = <b>0,0424</b>	<b>0,12 (0,01; 0,23)</b> NNT = 9 (5; 144) p = <b>0,0376</b>	<b>1,50 (1,04; 2,16)</b> p = <b>0,0282</b>	<b>0,13 (0,02; 0,25)</b> NNT = 8 (5; 58) p = <b>0,0241</b>
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zmęczenie</b>							
≥ 5-punktowa	61* (47,7%)	58* (45,7%)	39* (31,0%)	<b>1,54 (1,12; 2,12)</b> p = <b>0,0078</b> ; p < <b>0,01</b>	<b>0,17 (0,05; 0,29)</b> NNT = 6 (4; 21) p = <b>0,0057</b>	<b>1,48 (1,07; 2,04)</b> p = <b>0,0181</b> ; p < <b>0,05</b>	<b>0,15 (0,03; 0,27)</b> NNT = 7 (4; 35) p = <b>0,0149</b>
≥ 3-punktowa	71* (55,5%)	62* (48,8%)	41* (32,5%)	<b>1,70 (1,27; 2,29)</b> p = <b>0,0004</b>	<b>0,23 (0,11; 0,35)</b> NNT = 5 (3; 10) p = <b>0,0002</b>	<b>1,50 (1,10; 2,04)</b> p = <b>0,0099</b>	<b>0,16 (0,04; 0,28)</b> NNT = 7 (4; 24) p = <b>0,0075</b>
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca wpływ (interference) bólu</b>							
≥ 5-punktowa	66* (51,6%)	59* (46,5%)	30* (23,8%)	<b>2,17 (1,52; 3,09)</b> p < <b>0,0001</b> ; p < <b>0,01</b>	<b>0,28 (0,16; 0,39)</b> NNT = 4 (3; 7) p < <b>0,0001</b>	<b>1,95 (1,36; 2,81)</b> p = <b>0,0003</b> ; p < <b>0,01</b>	<b>0,23 (0,11; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 9) p = <b>0,0001</b>
≥ 3-punktowa	73* (57,0%)	69* (54,3%)	42* (33,3%)	<b>1,71 (1,28; 2,28)</b> p = <b>0,0003</b>	<b>0,24 (0,12; 0,36)</b> NNT = 5 (3; 9) p < <b>0,0001</b>	<b>1,63 (1,21; 2,19)</b> p = <b>0,0011</b>	<b>0,21 (0,09; 0,33)</b> NNT = 5 (4; 12) p = <b>0,0006</b>



Zmiana	GUS 100 Q4W (N = 128 <sup>^</sup> )	GUS 100 Q8W (N = 127 <sup>^</sup> )	PBO (N = 126 <sup>^</sup> )	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*
	n (% <sup>^</sup> )						
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca sprawność fizyczną</b>							
≥ 5-punktowa	51* (39,8%)	46* (36,2%)	20* (15,9%)	2,51 (1,59; 3,96) p < 0,0001; p < 0,01	0,24 (0,13; 0,35) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001	2,28 (1,44; 3,63) p = 0,0005; p < 0,01	0,20 (0,10; 0,31) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0001
≥ 3-punktowa	69* (53,9%)	61* (48,0%)	28* (22,2%)	2,43 (1,69; 3,49) p < 0,0001	0,32 (0,20; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,16 (1,49; 3,14) p < 0,0001	0,26 (0,14; 0,37) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zaburzenia snu</b>							
≥ 5-punktowa	42* (32,8%)	47* (37,0%)	27* (21,4%)	1,53 (1,01; 2,32) p = 0,0448; p < 0,05	0,11 (0,01; 0,22) NNT = 9 (5; 184) p = 0,0396	1,73 (1,15; 2,59) p = 0,0080; p < 0,01	0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0057
≥ 3-punktowa	52* (40,6%)	62* (48,8%)	39* (31,0%)	1,31 (0,94; 1,83) p = 0,1111	0,10 (-0,02; 0,21) p = 0,1060	1,58 (1,15; 2,16) p = 0,0047	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0032
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca zaangażowanie społeczne</b>							
≥ 5-punktowa	55* (43,0%)	58* (45,7%)	28* (22,2%)	1,93 (1,32; 2,84) p = 0,0007; p < 0,01	0,21 (0,10; 0,32) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003	2,06 (1,41; 3,00) p = 0,0002; p < 0,01	0,23 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
≥ 3-punktowa	64* (50,0%)	66* (52,0%)	41* (32,5%)	1,54 (1,13; 2,09) p = 0,0058	0,17 (0,06; 0,29) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0041	1,60 (1,18; 2,16) p = 0,0024	0,19 (0,07; 0,31) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0014
<b>Domena kwestionariusza PROMIS-29 oceniająca nasilenie bólu</b>							
≥ 5-punktowa	23* (18,0%)	23* (18,1%)	5* (4,0%)	4,53 (1,78; 11,54) p = 0,0016; p < 0,01	0,14 (0,07; 0,21) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002	4,56 (1,79; 11,63) p = 0,0015; p < 0,01	0,14 (0,07; 0,22) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
≥ 3-punktowa	58* (45,3%)	47* (37,0%)	19* (15,1%)	3,00 (1,90; 4,74) p < 0,0001	0,30 (0,20; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,45 (1,53; 3,94) p = 0,0002	0,22 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

NS nieistotne statystycznie.

### 5.4.1.3.7 Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

W kolejnej tabeli przedstawiono dane na temat zmiany punktacji kwestionariusza HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) w 24 tyg.

Tabela 60. Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian (LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana (95% CI, LSM), N				
<b>HAQ-DI w 24 tyg.</b>					
DISCOVER-1	-0,40 (-0,48;-0,31), N = 128	-0,32 (-0,41;-0,24), N = 127	-0,07 (-0,16; 0,01), N = 126	<b>-0,32 (-0,44; -0,21), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>	<b>-0,24 (-0,36; -0,13), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>
DISCOVER-2**	-0,40 (-0,46;-0,34), N = 245	-0,37 (-0,43;-0,31), N = 248	-0,13 (-0,19;-0,07), N = 246	<b>-0,27 (-0,35;-0,19), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>	<b>-0,24 (-0,32;-0,15), p &lt; 0,0001<sup>^</sup></b>
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	-0,3927 (-0,4443; -0,3410), SD = 0,51*, N = 373*	-0,3441 (-0,3957; -0,2926), SD = 0,51*, N = 375*	-0,1037 (-0,1554; -0,0519), SD = 0,51*, N = 372*	<b>MD GUS 100 Q4W vs PBO = -0,29 (95% CI: -0,36;-0,22) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>	<b>MD GUS 100 Q8W vs PBO = -0,24 (95% CI: -0,31;-0,17) p &lt; 0,0001*; p &lt; 0,001<sup>^^</sup></b>
COSMOS	nd.	-0,178 (-0,27;-0,09)	-0,009 (-0,12; 0,10)	nd.	<b>-0,169 (-0,279; -0,059), p = 0,003</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w doniesieniu Gottlieb 2020 podano wartości średniej zmiany (SD), które wyniosły: -0,16 (0,53), -0,40 (0,54) i -0,43 (0,50);

\*\*\* w analizie z korektą na EE odpowiednio -0,222 i -0,026, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,196 (95% CI: -0,307; -0,084), p < 0,001; w przypadku analizy PP odpowiednio -0,203 i -0,039, średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,165 (95% CI: -0,289; -0,040), p = 0,010;

<sup>^</sup> p dopasowane z użyciem US procedure;

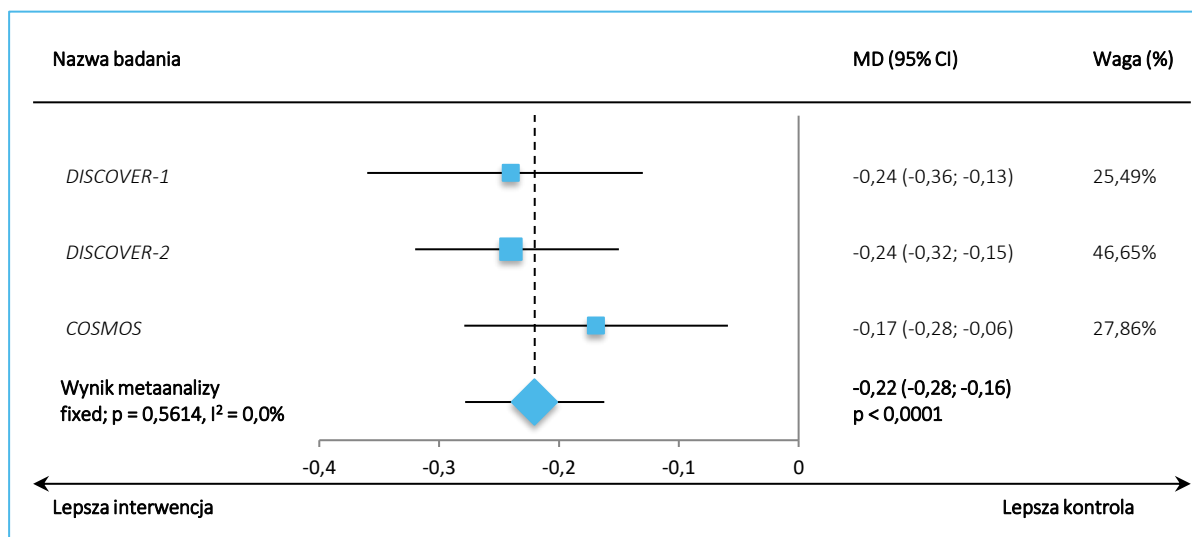
<sup>^^</sup> dane z dokumentu EPAR 2020.

Zarówno w badaniu DISCOVER-1, jak i DISCOVER-2 oraz COSMOS wykazano, że terapia GUS 100 Q8W prowadzi do istotnie większej poprawy stopnia niepełnosprawności w ramach oceny kwestionariuszem HAQ-DI względem placebo, odpowiednio średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,24 (95% CI: -0,36; -0,13), p < 0,0001, -0,24 (95% CI: -0,32; -0,15), p < 0,0001 i -0,169 (95% CI: -0,279; -0,059), p = 0,003. Podobnie było w przypadku analizy danych zbiorczych z obu prób – MD wyniosła -0,24 (95% CI: -0,31; -0,17), p < 0,0001.

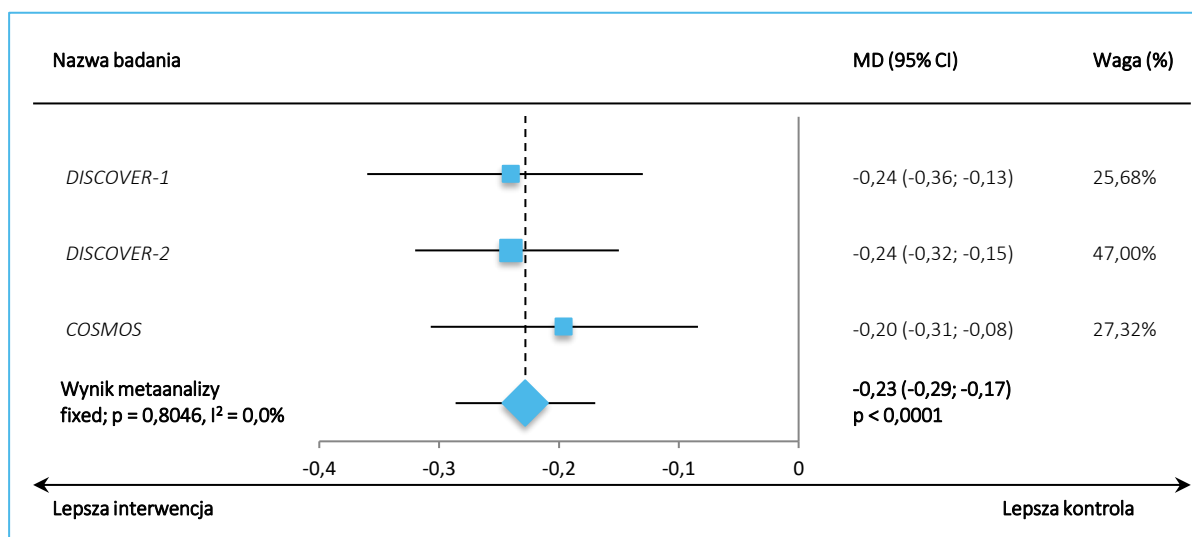
Metaanaliza odwrotnych wariacji z wykorzystaniem średniej różnicy zmian, podanej w poszczególnych próbach prób, wykazała, że poprawa punktacji HAQ-DI była znamienne większa podczas terapii GUS

100 Q8W w porównaniu do placebo, WMD = -0,22 (95% CI: -0,28; -0,16),  $p < 0,0001$  oraz WMD = -0,23 (95% CI: -0,29; -0,17),  $p < 0,0001$  w przypadku analizy z korektą EE w badaniu COSMOS.

Wykres 74. Zmiana punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 75. Zmiana punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS – analiza uwzględniająca korektę EE (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Następna tabela zestawia informacje odnośnie odsetka chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI  $\geq 0,35$ , co oznacza klinicznie istotną poprawę (ocenę w tym wypadku przeprowadzono w populacji pacjentów z wyjściową punktacją HAQ-DI  $\geq 0,35$ ), jak i odsetka pacjentów uzyskujących punktację HAQ-DI  $<$  lub  $\leq 0,5$ .

Tabela 61. Odsetek pacjentów z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  i uzyskujących punktację HAQ-DI  $<$  lub  $\leq 0,5$  w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Deodhar 2020, Mease 2020, McInnes 2021, Ritchlin 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100		Zmiana procentowa vs PBO (zakres), p			
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*		
<b>Odsetek pacjentów z poprawą HAQ-DI <math>\geq 0,35</math> w 24 tyg.</b>									
DISCOVER-1	63/110 (57%)	57/112 (51%)	32/110 (29%)	<b>1,97 (1,41; 2,75)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,16; 0,41)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28% (16%; 40%), p < 0,0001	<b>1,75 (1,24; 2,47)</b> p = 0,0014	<b>0,22 (0,09; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 11) p = 0,0007	22% (9%; 34%), p = 0,0010
DISCOVER-2	128/228 (56%)	114/228 (50%)	74/236 (31%)	<b>1,79 (1,44; 2,23)</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,16; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001	24% (16%; 33%), p < 0,0001	<b>1,59 (1,27; 2,01)</b> p < 0,0001	<b>0,19 (0,10; 0,27)</b> NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	19% (10%; 27%), p < 0,0001
COSMOS	nd.	66/176 (37,5%)	14/87 (16,1%)		nd.		<b>2,33 (1,39; 3,91)</b> p = 0,0013	<b>0,21 (0,11; 0,32)</b> NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	21,5% (11,1%; 31,9%), p < 0,001
<b>Odsetek pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF z poprawą HAQ-DI <math>\geq 0,35</math></b>									
DISCOVER-1#	43/77 (55,8%)	37/73 (50,7%)	22/74 (29,7%)	<b>1,88 (1,26; 2,81)</b> p = 0,0022	<b>0,26 (0,11; 0,41)</b> NNT = 4 (3; 10) p = 0,0008	bd.	<b>1,70 (1,12; 2,59)</b> p = 0,0122	<b>0,21 (0,05; 0,36)</b> NNT = 5 (3; 19) p = 0,0080	bd.
<b>Odsetek pacjentów wcześniej stosujących inhibitory TNF z poprawą HAQ-DI <math>\geq 0,35</math></b>									
DISCOVER-1#	20/33 (60,6%)	20/39 (51,3%)	10/36 (27,8%)	<b>2,18 (1,20; 3,95)</b> p = 0,0101	<b>0,33 (0,11; 0,55)</b> NNT = 4 (2; 10) p = 0,0037	bd.	<b>1,85 (1,00; 3,39)</b> p = 0,0485	<b>0,24 (0,02; 0,45)</b> NNT = 5 (3; 49) p = 0,0318	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (zakres), p		Zmiana procentowa GUS 100 Q8W vs PBO (zakres), p		
	n (%)			RB <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	
<b>Odsetek pacjentów punkcją HAQ-DI &lt; 0,5 w 24 tyg.<sup>^</sup></b>								
<i>DISCOVER-2**</i>	58*/225 (25,8%)	46*/221 (20,8%)	28*/227 (12,3%)	<b>2,09 (1,38; 3,15)</b> p = 0,0004	<b>0,13 (0,06; 0,21)</b> NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002	bd.	<b>1,69 (1,10; 2,60)</b> p = 0,0175	<b>0,08 (0,02; 0,15)</b> NNT = 12 (7; 62) p = 0,0153
<b>Odsetek pacjentów z punkcją HAQ-DI ≤ 0,5 w 24 tyg.<sup>^^</sup></b>								
<i>DISCOVER-2***</i>	62*/214 (29%)	49*/211 (23%)	31*/218 (14%)	<b>2,04 (1,38; 3,00)</b> p = 0,0003	<b>0,15 (0,07; 0,22)</b> NNT = 7 (5; 15) p = 0,0002	bd.	<b>1,63 (1,09; 2,46)</b> p = 0,0185	<b>0,09 (0,02; 0,16)</b> NNT = 12 (7; 61) p = 0,0163

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *McInnes 2021*;

\*\*\* dane z publikacji *McInnes 2021a*;

# dane z publikacji *Ritchlin 2021*;

<sup>^</sup> w populacji pacjentów z wyjściowym HAQ-DI ≥ 0,5;

<sup>^^</sup> w populacji pacjentów z wyjściowym HAQ-DI > 0,5.

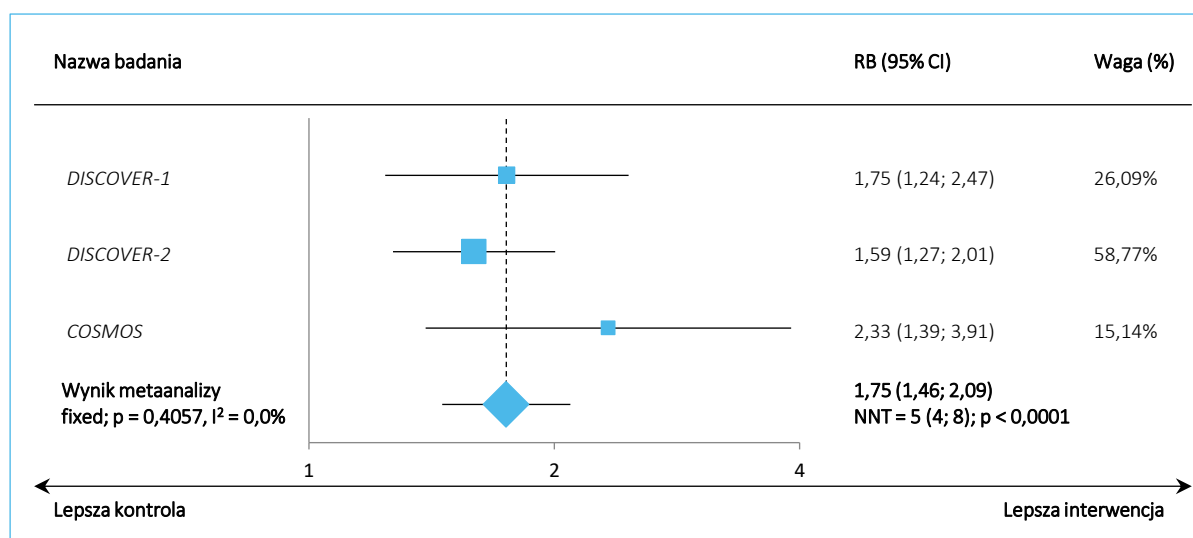
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

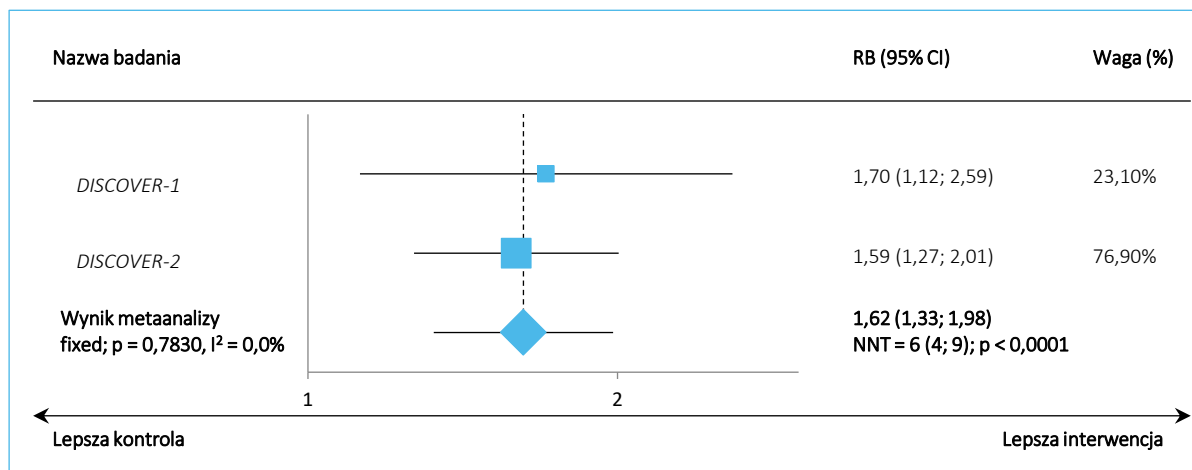
Zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2*, a także próbie *COSMOS* odnotowano, że istotnie kliniczną poprawę w ocenie niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI stwierdzono u znamienne większego odsetka pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO, odpowiednio RB = 1,75 (95% CI: 1,24; 2,47),  $p = 0,0014$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 11), RB = 1,59 (95% CI: 1,27; 2,01),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11) i RB = 2,33 (95% CI: 1,39; 3,91),  $p = 0,0013$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 10). Istotność wyniku w badaniu *DISCOVER-1* nie była zależna od tego czy chorzy otrzymywali wcześniej inhibitory TNF czy też nie. Podobnie znamienne wyniki na korzyść GUS 100 Q8W względem placebo dotyczyły częstości osiągnięcia punktacji HAQ-DI  $<$  lub  $\leq 0,5$ .

Wnioskowanie z poszczególnych badań potwierdziła wykonana metaanaliza. Częstość uzyskiwania poprawy punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  była znamienne większa podczas terapii GUS 100 Q8W vs PBO zarówno biorąc pod uwagę populacje ogólne badań, jak i populację ogólną z badania *DISCOVER-2* i podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, ale też zestawienie danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, odpowiednio RB = 1,75 (95% CI: 1,46; 2,09),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 8), RB = 1,62 (95% CI: 1,33; 1,98),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9) i RB = 2,16 (95% CI: 1,45; 3,22),  $p = 0,0002$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 9).

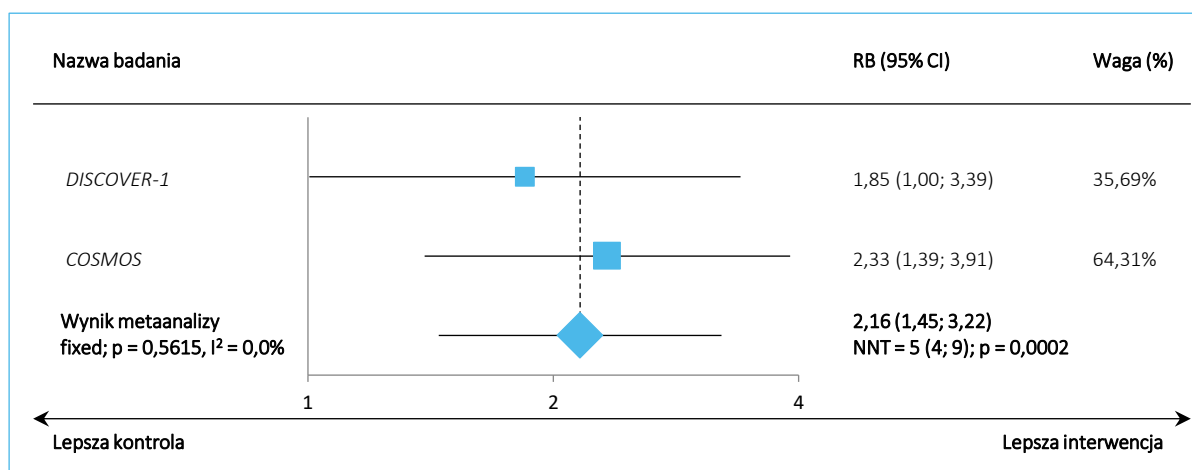
Wykres 76. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 77. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 78. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.3.8 Kompleksowa ocena bólu

W doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* wykonano kompleksową ocenę bólu przy wykorzystaniu dostępnych narzędzi służących takiej analizie. W niniejszym rozdziale nie zaprezentowano danych, które przedstawiono już w poprzednich rozdziałach np. o ocenie bólu kręgosłupa czy stawów w ramach skali BASDAI – pozostałe informacje podsumowuje tabela poniżej.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 62. Kompleksowa ocena bólu w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-2* (Nash 2021).

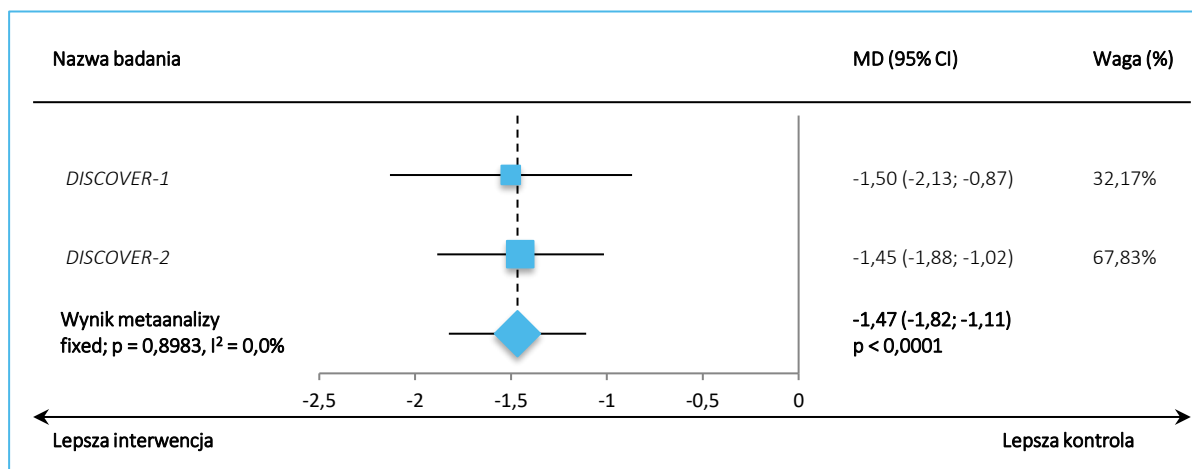
Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	MD (95% CI) GUS 100 Q4W vs PBO, p*	MD (95% CI) GUS 100 Q8W vs PBO, p*
	Średnia zmiana (SD)				
<b>Zmiana punktacji oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR w 24 tyg. (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-2,4 (2,5)	-2,2 (2,6)	-0,7 (2,4)	-1,70 (-2,31;-1,09) p < 0,0001	-1,50 (-2,13;-0,87) p < 0,0001
<i>DISCOVER-2</i>	-2,39 (2,35)	-2,53 (2,47)	-1,08 (2,42)	-1,31 (-1,74;-0,88) p < 0,0001	-1,45 (-1,88;-1,02) p < 0,0001
<b>Zmiana punktacji pytania 21 SF-36 w 24 tyg. (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-1,0 (1,2)	-0,9 (1,2)	-0,4 (1,0)	-0,60 (-0,88;-0,32) p < 0,0001	-0,50 (-0,78;-0,22) p = 0,0004
<i>DISCOVER-2</i>	-0,99 (1,03)	-1,03 (1,12)	-0,50 (1,11)	-0,49 (-0,68;-0,30) p < 0,0001	-0,53 (-0,73;-0,33) p < 0,0001
<b>Zmiana punktacji pytania 21 i 22 SF-36 w 24 tyg. (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	7,1 (9,1)	7,1 (8,8)	3,4 (7,3)	3,70 (1,64; 5,76) p = 0,0004	3,70 (1,66; 5,74) p = 0,0004
<i>DISCOVER-2</i>	7,8 (7,4)	8,3 (8,4)	3,9 (8,2)	3,90 (2,51; 5,29) p < 0,0001	4,40 (2,92; 5,88) p < 0,0001
<b>Zmiana liczby stawów tkliwych w 24 tyg. (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-9,2 (9,5)	-10,6 (12,0)	-6,8 (13,0)	-2,40 (-5,27; 0,47) p = 0,1011	-3,80 (-6,96;-0,64) p = 0,0185
<i>DISCOVER-2</i>	-11,85 (9,88)	-10,37 (9,49)	-7,26 (11,15)	-4,59 (-6,47;-2,71) p < 0,0001	-3,11 (-4,95;-1,27) p = 0,0009
<b>Zmiana liczby stawów obrzękniętych w 24 tyg. (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)</b>					
<i>DISCOVER-1</i>	-5,7 (5,2)	-7,3 (8,0)	-5,1 (6,9)	-0,60 (-2,14; 0,94) p = 0,4447	-2,20 (-4,08;-0,32) p = 0,0221
<i>DISCOVER-2</i>	-8,77 (5,46)	-8,14 (6,07)	-6,44 (7,20)	-2,33 (-3,47;-1,19) p < 0,0001	-1,70 (-2,88;-0,52) p = 0,0049

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

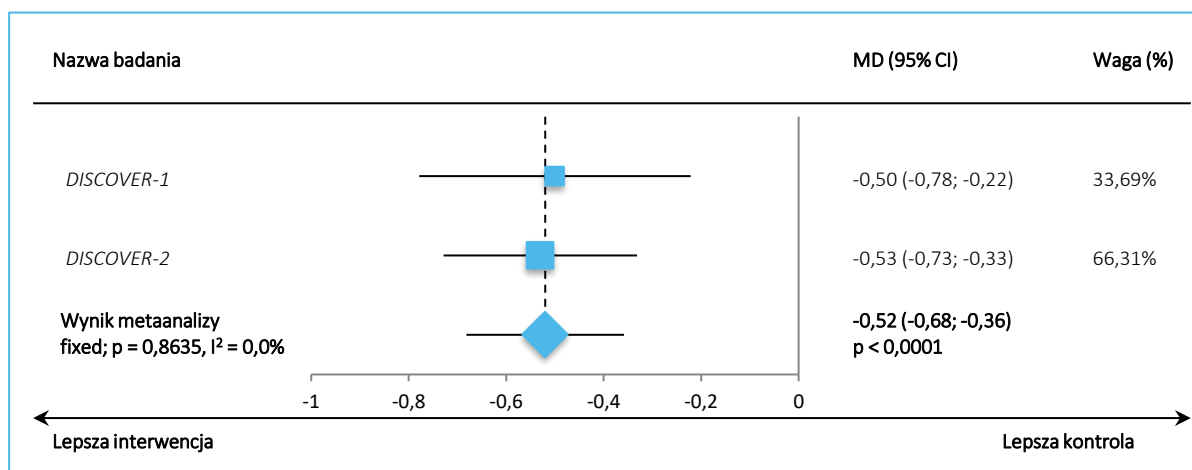
W ramach kompleksowej oceny bólu odnotowano istotnie większe redukcje punktacji we wszystkich narzędziach do oceny bólu w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO w obu analizowanych próbach. Wnioski te potwierdziły przeprowadzone metaanalizy, których wyniki prezentują poniższe wykresy.



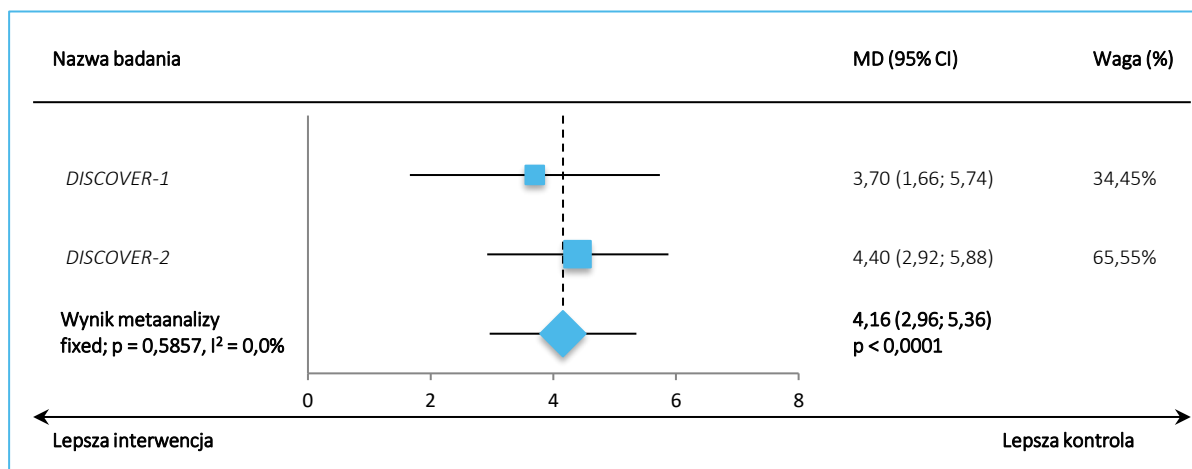
Wykres 79. Zmiana punktacji oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



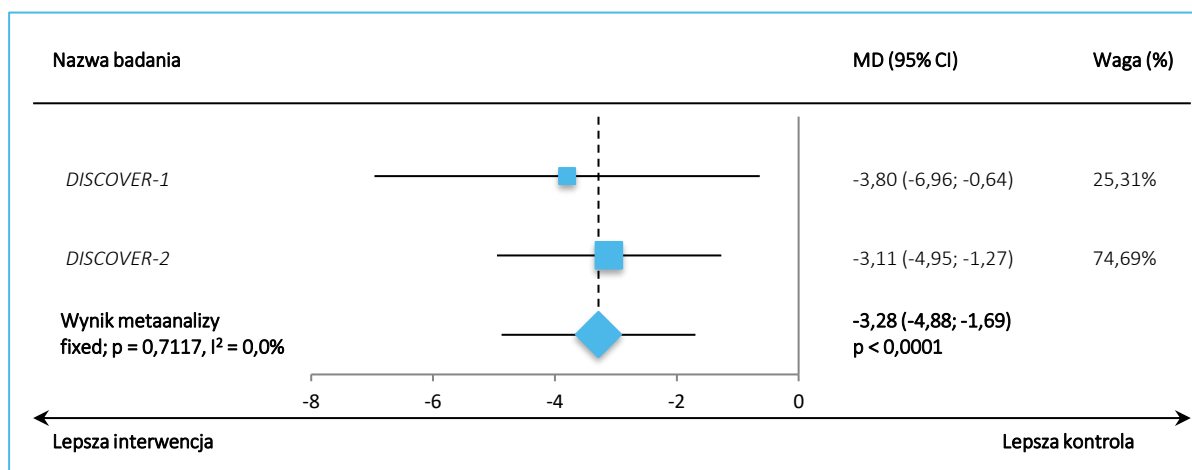
Wykres 80. Zmiana punktacji pytania 21 SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



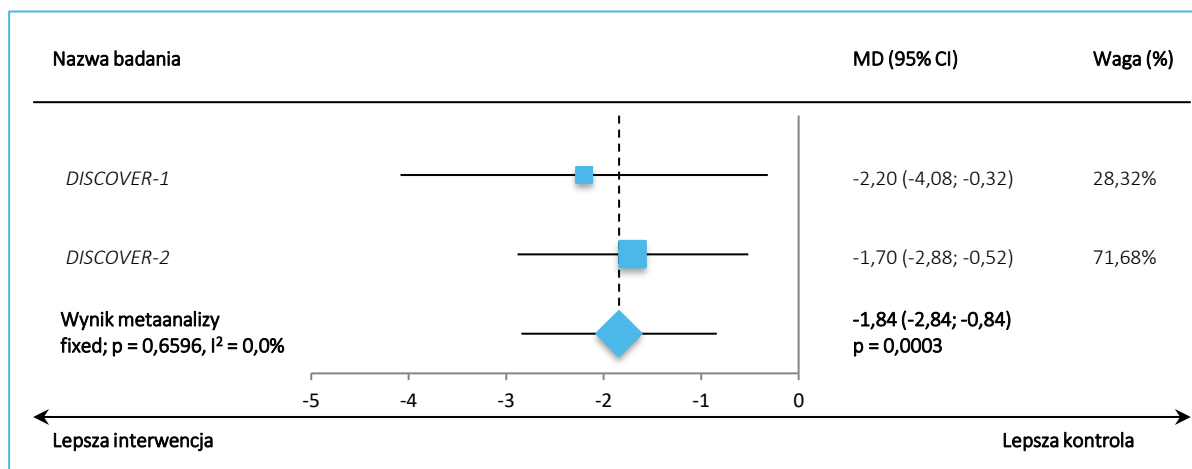
Wykres 81. Zmiana punktacji pytania 21 i 22 SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 82. Zmiana liczby stawów tkliwych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 83. Zmiana liczby stawów obrzękniętych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Ponadto autorzy zaprezentowali informację na temat procentowej zmiany w ocenie bólu w ramach poszczególnych narzędzi – zmiany te dla GUS 100 Q8W mieściły się w zakresie 22,9-69,6%. Dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 63. Procentowa zmiana w ocenie bólu w ramach poszczególnych narzędzi w 24 tyg.; badanie *DISCOVER-1* (Nash 2021).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO
	Procentowa zmiana		
<b>Ocena bólu przez pacjentów w ramach ACR (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)<sup>^</sup></b>			
<i>DISCOVER-1</i>	40,0%	36,8%	12,1%
<i>DISCOVER-2</i>	38,9%	40,1%	17,2%
<b>Ocena podskali oceniającej ból kręgosłupa skali BASDAI (N = 20 vs N = 24 vs N = 22 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 80 vs N = 65 vs N = 92 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)<sup>^</sup></b>			
<i>DISCOVER-1</i>	30,0%	43,4%	16,6%
<i>DISCOVER-2</i>	34,8%	38,5%	16,9%
<b>Ocena podskali oceniającej ból stawów obwodowych skali BASDAI (N = 20 vs N = 24 vs N = 22 w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 80 vs N = 65 vs N = 92 w badaniu <i>DISCOVER-2</i>)<sup>^</sup></b>			
<i>DISCOVER-1</i>	35,7%	41,5%	22,8%
<i>DISCOVER-2</i>	45,7%	43,3%	20,6%

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO
	Procentowa zmiana		
<b>Ocena w ramach punktacji pytania 21 SF-36 (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu DISCOVER-1 i N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w badaniu DISCOVER-2)^</b>			
DISCOVER-1	23,0%	20,5%	10,2%
DISCOVER-2	22,5%	22,9%	11,1%
<b>Ocena w ramach punktacji pytania 21 i 22 SF-36 (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu DISCOVER-1 i N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w badaniu DISCOVER-2)^</b>			
DISCOVER-1	19,3%	19,6%	9,3%
DISCOVER-2	22,0%	23,7%	11,2%
<b>Ocena liczby stawów tkliwych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu DISCOVER-1 i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu DISCOVER-2)^</b>			
DISCOVER-1	52,0%	52,2%	34,5%
DISCOVER-2	52,9%	52,4%	33,6%
<b>Ocena liczby stawów obrzękniętych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w badaniu DISCOVER-1 i N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w badaniu DISCOVER-2)^</b>			
DISCOVER-1	65,8%	67,2%	50,6%
DISCOVER-2	68,0%	69,6%	52,4%

^ w doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* podano inne liczebności grup z badania DISCOVER-2 w porównaniu do posteru do tego doniesienia – dla poszczególnych punktów końcowych, począwszy od nagłówka tabeli wyniosły one: N = 245 vs N = 248 vs N = 246, N = 86 vs N = 73 vs N = 99, N = 86 vs N = 73 vs N = 99, N = 245 vs N = 248 vs N = 246, N = 245 vs N = 248 vs N = 246 i N = 245 vs N = 248 vs N = 246; w tabeli jednak zaprezentowano informacje przedstawione w posterze do tego doniesienia, przyjmując, że poster opublikowano później oraz z uwagi na fakt, że często posterzy zawierają informacje poprawione względem treści abstraktu.

W doniesieniu *Nash 2021* podano także, że  $\geq 20\%$  poprawę w ocenie bólu przez pacjentów w ramach ACR uzyskało 63,4% chorych z obu analizowanych badań, którzy byli leczeni GUS, natomiast  $\geq 50\%$  poprawę 39,2% pacjentów.

#### 5.4.1.3.9 Ocena produktywności i codziennej aktywności (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*)

W doniesieniach *Curtis 2020*, *Curtis 2020a* i *Curtis 2021* (w dwóch pierwszych zaprezentowano dane jedynie do 24 tyg., natomiast w ostatnim do 52 tyg. – ponieważ doniesienia konferencyjne różnią się liczbą analizowanych pacjentów, zdecydowano się zaprezentować oba zakresy przedstawionych danych) podano informacje na temat oceny produktywności i codziennej aktywności za pomocą kwestionariusza *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* w 24 tyg. w badaniu DISCOVER-2.

Tabela 64. Ocena produktywności i codziennej aktywności w 24 tyg.; DISCOVER-2 (Curtis 2020, Curtis 2020a i Curtis 2021).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	Średnia różnica zmian % (95% CI, LSM) GUS 100 Q4W vs PBO, p	Średnia różnica zmian % (95% CI, LSM) GUS 100 Q8W vs PBO, p
	Średnia zmiana % (95% CI; LSM)				
<b>Absenteizm – opuszczony czas w pracy (N = 143 vs N = 145 vs N = 152 w doniesieniach Curtis 2020 i Curtis 2020a oraz N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w doniesieniu Curtis 2021)</b>					
DISCOVER-2 <sup>^</sup>	-3,8 (-6,8;-0,8)	-3,1 (-6,1;-0,1)	-3,5 (-6,4;-0,6)	-0,3 (-4,4; 3,8), NS	0,4 (-3,7; 4,5), NS
DISCOVER-2 <sup>*</sup>	-3,4 (-6,5;-0,3)	-3,0 (-6,0; 0,1)	-3,0 (-6,0; 0,04)	-0,4 (-4,6; 3,8), NS	-0,01 (-4,2; 4,2), NS
<b>Prezenteizm – pogorszenie jakości pracy (N = 130 vs N = 129 vs N = 130 w doniesieniach Curtis 2020 i Curtis 2020a oraz N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w doniesieniu Curtis 2021)</b>					
DISCOVER-2 <sup>^</sup>	-19,5 (-23,0;-16,0)	-19,4 (-22,9;-15,9)	-10,2 (-13,7;-6,7)	<b>-9,3 (-14,1;-4,5), p &lt; 0,001</b>	<b>-9,2 (-14,0;-4,4), p &lt; 0,001</b>
DISCOVER-2 <sup>*</sup>	-20,1 (-23,7;-16,6)	-19,6 (-23,2;-16,1)	-10,5 (-13,9;-7,0)	<b>-9,7 (-14,4;-5,0), p &lt; 0,05</b>	<b>-9,2 (-13,9;-4,5), p &lt; 0,05</b>
<b>Ogólne pogorszenie produktywności (absenteizm + prezenteizm) (N = 130 vs N = 129 vs N = 130 w doniesieniach Curtis 2020 i Curtis 2020a oraz N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w doniesieniu Curtis 2021)</b>					
DISCOVER-2 <sup>^</sup>	-20,0 (-23,7;-16,3)	-19,7 (-23,4;-16,0)	-10,9 (-14,6;-7,1)	<b>-9,2 (-14,3;-4,0), p &lt; 0,001</b>	<b>-8,8 (-14,0;-3,7), p &lt; 0,001</b>
DISCOVER-2 <sup>*</sup>	-20,1 (-24,1;-16,1)	-19,2 (-23,1;-15,2)	-10,6 (-14,4;-6,8)	<b>-9,5 (-14,8;-4,2), p &lt; 0,05</b>	<b>-8,6 (-13,9;-3,3), p &lt; 0,05</b>
<b>Pogorszenie dziennej aktywności (N = 245 vs N = 246 vs N = 244 w doniesieniach Curtis 2020 i Curtis 2020a oraz N = 242 vs N = 246 vs N = 245 w doniesieniu Curtis 2021)</b>					
DISCOVER-2 <sup>^</sup>	-20,5 (-23,2;-17,7)	-21,5 (-24,2;-18,7)	-10,3 (-13,1;-7,6)	<b>-10,2 (-14,0;-6,4), p &lt; 0,001</b>	<b>-11,1 (-15,0;-7,4), p &lt; 0,001</b>
DISCOVER-2 <sup>*</sup>	-20,5 (-23,3;-17,7)	-21,2 (-23,9;-18,4)	-9,9 (-12,6;-7,1)	<b>-10,6 (-14,4;-6,8), p &lt; 0,05</b>	<b>-11,3 (-15,1;-7,5), p &lt; 0,05</b>

<sup>^</sup> dane z doniesień konferencyjnych Curtis 2020 i Curtis 2020a;

<sup>\*</sup> dane z doniesienia konferencyjnego Curtis 2021.

W doniesieniach konferencyjnych Curtis 2020 i Curtis 2020a badacze podali, że ogólna produktywność i aktywność codzienna uległa poprawie o około 20-22% w grupach pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do poprawy na poziomie 10-11% obserwowanej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic między GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo pod względem oceny absenteizmu. Odnotowano natomiast znamienne ( $p < 0,001$ ) różnice w analizie prezenteizmu w pracy, jak i ogólnego pogorszenia produktywności – średnia różnica zmian procentowych wyniosła odpowiednio -9,2 (95% CI: -14,0; -4,4) i -8,8 (95% CI: -14,0; -3,7) w grupie GUS 100 Q8W względem PBO. Istotnej poprawie uległa także dzienna aktywność, -11,1 (95% CI: -15,0; -7,4),  $p < 0,001$ . Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez badaczy daje to potencjalne roczne pośrednie oszczędności w wysokości 10404 dolarów w grupie GUS

100 Q4W i 10242 dolarów w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do 5648 dolarów w grupie PBO (różnice między grupami wyniosły odpowiednio 4756 i 4594 dolarów). Podobne wnioskowanie dotyczy danych zaprezentowanych w doniesieniu konferencyjnym *Curtis 2021*. Potencjalne roczne pośrednie oszczędności określono w nim na 7409 euro w grupie GUS 100 Q4W i 7039 euro w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do 4075 euro w grupie PBO. Badacze podali także, że wśród pacjentów niezatrudnionych wyjściowo (38% analizowanej populacji), po roku stosowania GUS odnotowano około 10% zwiększenie grupy chorych pracujących. Z kolei wśród pacjentów pracujących wyjściowo, zatrudnienie było relatywnie stabilne w okresie rocznej terapii GUS (> 91% pacjentów kontynuowało pracę w 16 i 24 tyg.). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Curtis 2021a* wskazano, że objawy pozastawowe, zmęczenie, ból i podwyższone stężenie CRP były istotnie związane z pogorszeniem produktywności i codziennej aktywności.

### 5.4.1.4 Złożone punkty końcowe

#### 5.4.1.4.1 Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI90/ACR20

W doniesieniu konferencyjnym *Ritchlin 2021a* odnaleziono również informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono PASI90/ACR20 w 24 tyg. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI90/ACR20 w 24 tyg.; *DISCOVER-1* (*Ritchlin 2021a*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (zakres), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa vs PBO (zakres), p
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej inhibitory TNF, u których odnotowano PASI90/ACR20 w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	11*/28 (39,3%)	8*/29 (27,6%)	10*/26 (3,8%)	1,02 (0,52; 2,00) p = 0,9505	0,01 (-0,25; 0,27) p = 0,9505	bd.	0,72 (0,33; 1,54) p = 0,3941	-0,11 (-0,36; 0,14) p = 0,3898	bd.
<b>Odsetek pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF, u których odnotowano PASI90/ACR20 w 24 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	28*/61 (45,9%)	14*/53 (26,4%)	3*/52 (5,8%)	7,96 (2,57; 24,67) p = 0,0003	0,40 (0,26; 0,54) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	bd.	4,58 (1,40; 15,00) p = 0,0120	0,21 (0,07; 0,34) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0026	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ponieważ w doniesieniu konferencyjnym *Ritchlin 2021a* nie podano informacji o liczbie chorych, w której przeprowadzono ocenę, przyjęto, że jest ona zgodna z liczbą chorych, których analizowano w ocenie poszczególnych odpowiedzi PASI z podziałem na stosujących lub niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z publikacji *Ritchlin 2021*.

W badaniu *DISCOVER-1* nie stwierdzono znamienych różnic w częstości uzyskiwania PASI90/ACR20 w 24 tyg. u pacjentów stosujących wcześniej inhibitory TNF między grupą GUS 100 Q8W, a PBO. Różnice między tymi grupami były istotne na korzyść GUS natomiast u pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF – prawdopodobieństwo osiągnięcia PASI90/ACR20 było istotnie, o ponad 4,5 razy większe podczas stosowania GUS 100 Q8W, RB = 4,58 (95% CI: 1,40; 15,00), p = 0,0120, NNT = 5 (95% CI: 3; 14).

#### 5.4.1.4.2 Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz w dokumencie *EPAR 2020* podano także informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono PASI75/ACR20 w 24 tyg. Punkt końcowy analizowano w populacji wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym). Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg.; badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i *EPAR 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q4W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p	RB <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100</sub> Q8W vs PBO (95% CI), p*	Zmiana procentowa GUS 100 Q4W vs PBO (95% CI), p
	n (%)								
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (poddani ocenie tych punktów końcowych)<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	47/89 (52,8%)	33/81 (40,7%)	5/78 (6,4%)	8,24 (3,45; 19,67) p < 0,0001	0,46 (0,35; 0,58) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd.	6,36 (2,62; 15,44) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	bd.
DISCOVER-2	105/183 (57,4%)	100/175 (57,1%)	21/182 (11,5%)	4,97 (3,26; 7,58) p < 0,0001	0,46 (0,37; 0,54) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd.	4,95 (3,25; 7,55) p < 0,0001	0,46 (0,37; 0,54) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	bd.
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (analiza z imputacją danych)<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	47/89 (52,8%) <sup>^^</sup>	33/82 (40,2%) <sup>^^</sup>	5/78 (6,4%) <sup>^^</sup>	8,24 (3,45; 19,67) p < 0,0001	0,46 (0,35; 0,58) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	46,7% (35,1%; 58,3%), p < 0,001 <sup>^</sup>	6,28 (2,58; 15,26) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	33,7% (21,9%; 45,5%), p < 0,001 <sup>^</sup>
DISCOVER-2	105/184 (57,1%) <sup>^^</sup>	100/176 (56,8%) <sup>^^</sup>	21/183 (11,5%) <sup>^^</sup>	4,97 (3,26; 7,58) p < 0,0001	0,46 (0,37; 0,54) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	45,8% (37,4%; 54,2%), p < 0,001 <sup>^</sup>	4,95 (3,25; 7,55) p < 0,0001	0,45 (0,37; 0,54) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	45,1% (36,5%; 53,6%), p < 0,001 <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*;<sup>^^</sup> dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

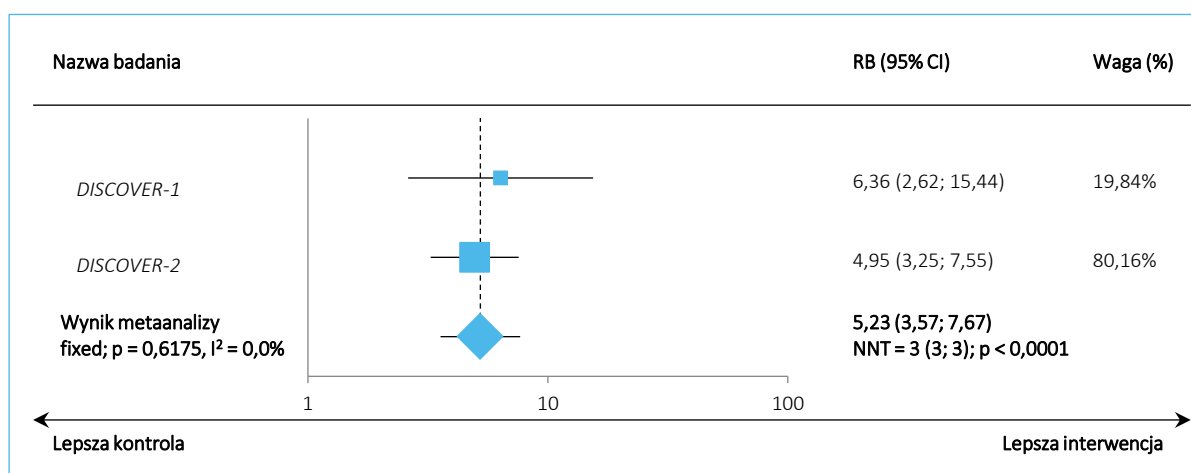
Zarówno w analizie wśród chorych poddanych ocenie PASI75 i ACR20, jak i w analizie z imputacją danych, wykazano, że podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO w badaniu DISCOVER-2 częstość uzyskiwania PASI75/ACR20 w 24 tyg. jest istotnie, o prawie 5 razy większe – dla obu analiz RB = 4,95 (95% CI: 3,25; 7,55), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Podobnie było w próbie DISCOVER-1, gdzie dla analizy wśród chorych poddanych ocenie PASI75 i ACR20 RB wyniosło 6,36 (95% CI: 2,62; 15,44), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 5), a dla analizy z imputacją danych 6,28 (95% CI: 2,58; 15,26), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Potwierdzają to rezultaty wykonanych metaanaliz – dla analizy wśród chorych poddanych ocenie PASI75 i ACR20 RB wyniosło 5,23 (95% CI: 3,57; 7,67), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 3), a w analizie z imputacją

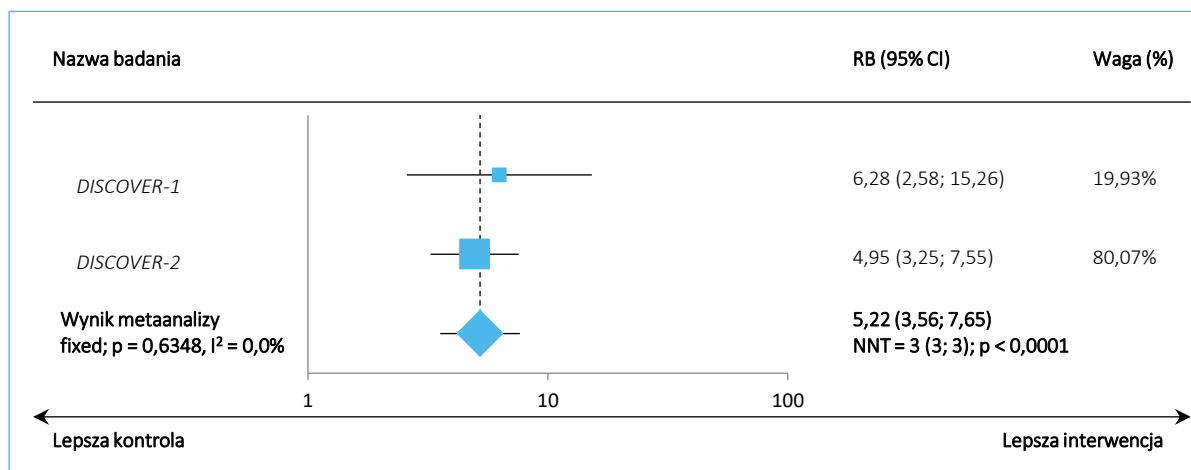


danych 5,22 (95% CI: 3,56; 7,65),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3). Dane te graficznie zaprezentowano poniżej.

Wykres 84. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (poddani ocenie tych punktów końcowych) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 85. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (analiza z imputacją danych) – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



#### 5.4.1.4.3 Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/odpowieź mPsARC

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono PASI75/odpowieź mPsARC w 24 tyg. Punkt końcowy analizowano w populacji pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

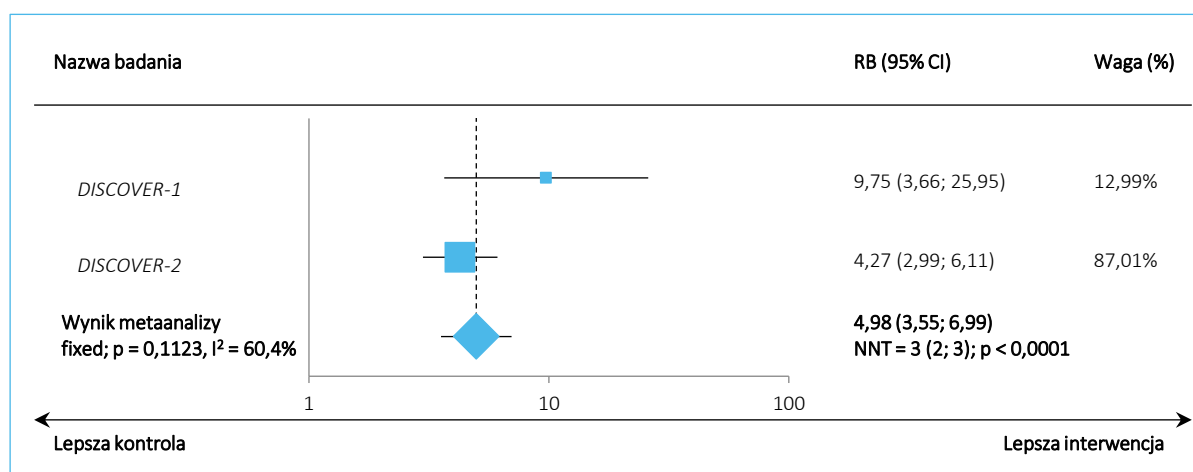
Dane podsumowano w tabeli poniżej – wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania PASI75/odpowiedzi mPsARC w 24 tyg. było w badaniu *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* zmiennie, o odpowiednio ponad 4 razy i prawie 10-krotnie większe podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO, odpowiednio  $RB = 4,27$  (95% CI: 2,99; 6,11),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 3) i  $RB = 9,75$  (95% CI: 3,66; 25,95),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4). Wnioskowanie to potwierdziła przeprowadzona metaanaliza, której wynik zaprezentowano na wykresie znajdującym się pod tabelą –  $RB = 4,98$  (95% CI: 3,55; 6,99),  $p < 0,0001$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 3).

Tabela 67. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg.; *DISCOVER-2* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RB <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RB <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i>	56*/89 (62,9%)	41*/82 (50,0%)	4*/78 (5,1%)	12,27 (4,66; 32,29) $p < 0,0001$	0,58 (0,47; 0,69) NNT = 2 (2; 3) $p < 0,0001$	9,75 (3,66; 25,95) $p < 0,0001$	0,45 (0,33; 0,57) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
<i>DISCOVER-2</i>	112*/184 (60,9%)	115*/176 (65,3%)	28*/183 (15,3%)	3,98 (2,78; 5,70) $p < 0,0001$	0,46 (0,37; 0,54) NNT = 3 (2; 3) $p < 0,0001$	4,27 (2,99; 6,11) $p < 0,0001$	0,50 (0,41; 0,59) NNT = 2 (2; 3) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 86. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



### 5.4.2 Wyniki po 24 tyg.

W kolejnej tabeli zebrano informacje na temat wyników skuteczności stosowania GUS 100 Q4W i GUS 100 Q8W w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* po 24 tyg. tych prób, które pochodzą przede wszystkim z publikacji pełnotekstowych *Ritchlin 2021*, *Mease 2021*, *McGonagle 2021*, *McInnes 2021*, *McInnes 2021a*, *Rahman 2021* i *Coates 2021* – dodatkowe dane odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych oraz w dokumencie *EPAR 2020* i na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), co zaznaczono odpowiednimi przypisami pod tabelami.

Podsumowując długookresową ocenę skuteczności, można stwierdzić, że we wszystkich analizowanych punktach końcowych (tak dychotomicznych, jak i ciągłych) w 48 tyg. w próbie *COSMOS* i w 52 tyg. zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz w 100 tyg. w badaniu *DISCOVER-2* odnotowane w 24 tyg. odsetki chorych z poszczególnymi punktami końcowymi, jak i poprawy ich punktacji wśród pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W utrzymały się na podobnym poziomie lub zwiększyły (w przypadku oceny odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszyły). Z kolei u pacjentów, którzy w 24 tyg. przeszli na leczenie GUS 100 Q4W (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) lub GUS 100 Q8W (próba *COSMOS*) z PBO w 52 tyg. i 100 tyg. stwierdzono wzrost odsetka chorych z poszczególnymi punktami końcowymi (spadek w przypadku oceny pojawienia się nowozdiagnozowanego zapalenia przyczepów ścięgniastych), jak i zwiększenie poprawy ich punktacji.

Tabela 68. Wyniki po 24 tyg. – punkty dychotomiczne; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (Ritchlin 2021, Mease 2021, McGonagle 2021, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Ocena objawów łuszczykowego zapalenia stawów</b>									
<b>ACR20 (metoda NRI [z ang. <i>non-responder imputation</i>])<sup>13,14</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	76/128 (59,4%)	94*/128 (73,4%)	nd.	66/127 (52,0%)	76*/127 (59,8%)	nd.	28/126 (22,2%)	71*/126 (56,3%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i> <sup>****</sup>	156/245 (64,1%)	173*/245 (70,6%)	186*/245 (76%)	159/248 (63,7%)	185*/248 (74,6%)	184*/248 (74%)	81/246 (32,9%)	158*/246 (64,2%)	167*/246 (68%)
<i>COSMOS</i>		nd		84/189 (44,4%)	109*/189 (57,7%)	nd	19/96 (19,8%)	28*/51 (54,9%)	nd
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w HAQ-DI**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	152*/245 (62%)	152*/245 (62%)	162*/245 (66%)	129*/248 (52%)	141*/248 (57%)	159*/248 (64%)	89*/246 (36%)	133*/246 (54%)	148*/246 (60%)
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w obrębie stawów obrzękniętych**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	218*/245 (89%)	223*/245 (91%)	213*/245 (87%)	216*/248 (87%)	223*/248 (90%)	216*/248 (87%)	182*/246 (74%)	219*/246 (89%)	209*/246 (85%)
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w obrębie stawów tkliwych**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	196*/245 (80%)	208*/245 (85%)	211*/245 (86%)	198*/248 (80%)	216*/248 (87%)	211*/248 (85%)	143*/246 (58%)	207*/246 (84%)	202*/246 (82%)
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie PhGA**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	203*/245 (83%)	223*/245 (91%)	216*/245 (88%)	196*/248 (79%)	223*/248 (90%)	216*/248 (87%)	155*/246 (63%)	219*/246 (89%)	204*/246 (83%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie PGA**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	162*/245 (66%)	169*/245 (69%)	186*/245 (76%)	154*/248 (62%)	184*/248 (74%)	181*/248 (73%)	96*/246 (39%)	170*/246 (69%)	170*/246 (69%)
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą w ocenie bólu**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	157*/245 (64%)	167*/245 (68%)	184*/245 (75%)	156*/248 (63%)	186*/248 (75%)	184*/248 (74%)	93*/246 (38%)	162*/246 (66%)	167*/246 (68%)
<b>Odsetek chorych z ≥ 20% poprawą stężenia CRP**</b>									
<i>DISCOVER-2</i>	164*/245 (67%)	157*/245 (64%)	159*/245 (65%)	174*/248 (70%)	164*/248 (66%)	174*/248 (70%)	111*/246 (45%)	153*/246 (62%)	148*/246 (60%)
<b>ACR20 (z wykorzystaniem danych dla 362 [<i>DISCOVER-1</i>] i 712 [<i>DISCOVER-2</i>] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	76*/125 (60,8%)	94*/124 (75,8%)	nd.	67*/123 (54,5%)	76*/112 (67,9%)	nd.	31*/114 (27,2%)	71*/104 (68,3%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	156*/234 (66,8%)	173*/228 (75,9%)	186*/219 (85%)	158*/238 (66,2%)	185*/234 (79,1%)	183*/223 (82%)	81*/238 (34,0%)	158*/230 (68,7%)	167*/212 (79%)
<b>ACR50 (metoda NRI [z ang. <i>non-responder imputation</i>])<sup>13,14</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	46/128 (35,9%)	69*/128 (53,9%)	nd.	38/127 (29,9%)	49*/127 (38,6%)	nd.	11/126 (8,7%)	38*/126 (30,2%)	nd.
<i>DISCOVER-2****</i>	81/245 (33,1%)	112*/245 (45,7%)	137*/245 (56%)	78/248 (31,5%)	120*/248 (48,4%)	136*/248 (55%)	35/246 (14,2%)	101*/246 (41,1%)	118*/246 (48%)
<i>COSMOS</i>		nd.		37/189 (19,6%)	74*/189 (39,2%)	nd.	5/96 (5,2%)	15*/51 (29,4%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>ACR50 (z wykorzystaniem danych dla 362 [<i>DISCOVER-1</i>] i 712 [<i>DISCOVER-2</i>] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	46*/125 (36,8%)	69*/124 (55,6%)	nd.	38*/123 (30,9%)	49*/113 (43,4%)	nd.	11*/114 (9,6%)	38*/104 (36,5%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	80*/233 (34,3%)	112*/228 (49,1%)	136*/220 (62%)	78*/238 (32,8%)	120*/234 (51,3%)	137*/224 (61%)	36*/237 (15,2%)	101*/231 (43,7%)	117*/212 (55%)
<b>ACR70 (metoda NRI [z ang. <i>non-responder imputation</i>])<sup>13,14</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	26/128 (20,3%)	37*/128 (28,9%)	nd.	15/127 (11,8%)	33*/127 (26,0%)	nd.	7/126 (5,6%)	20*/126 (15,9%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i> <sup>****</sup>	32/245 (13,1%)	64*/245 (26,1%)	86*/245 (35%)	46/248 (18,5%)	69*/248 (27,8%)	89*/248 (36%)	10/246 (4,1%)	44*/246 (17,9%)	74*/246 (30%)
<i>COSMOS</i>		nd.		15/189 (7,9%)	45/189 (23,8%)	nd.	1/96 (1,0%)	9/51 (17,6%)	nd.
<b>ACR70 (z wykorzystaniem danych dla 362 [<i>DISCOVER-1</i>] i 712 [<i>DISCOVER-2</i>] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.)</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	26*/125 (20,8%)	37*/124 (29,8%)	nd.	15*/123 (12,2%)	33*/114 (28,9%)	nd.	7*/114 (6,1%)	20*/104 (19,2%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	32*/233 (13,7%)	64*/228 (28,1%)	86*/220 (39%)	46*/238 (19,3%)	69*/234 (29,5%)	87*/224 (39%)	11*/238 (4,6%)	44*/229 (19,2%)	72*/213 (34%)
<b>ACR20 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	54/90 (60,0%)	68*/90 (75,6%)	nd.	43/86 (50,0%)	52*/86 (60,5%)	nd.	21/87 (24,1%)	51*/87 (58,6%)	nd.
<b>ACR20 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	22/38 (57,9%)	26*/38 (68,4%)	nd.	23/41 (56,1%)	24*/41 (58,5%)	nd.	7/39 (17,9%)	20*/39 (51,3%)	nd.
<b>ACR50 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	33/90 (36,7%)	51*/90 (56,7%)	nd.	27/86 (31,4%)	33*/86 (38,4%)	nd.	9/87 (10,3%)	29*/87 (33,3%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>ACR50 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	13/38 (34,2%)	18*/38 (47,4%)	nd.	11/41 (26,8%)	16*/41 (39,0%)	nd.	2/39 (5,1%)	9*/39 (23,1%)	nd.
<b>ACR70 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	18/90 (20,0%)	30*/90 (33,3%)	nd.	14/86 (16,3%)	24*/86 (27,9%)	nd.	6/87 (6,9%)	16*/87 (18,4%)	nd.
<b>ACR70 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	8/38 (21,1%)	7*/38 (18,4%)	nd.	1/41 (2,6%)	9*/41 (22,0%)	nd.	1/39 (2,4%)	4*/39 (10,3%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	35/73 (47,9% <sup>3</sup> )	44*/73 (60,3% <sup>3</sup> )	nd.	29/72 (40,3% <sup>3</sup> )	36*/72 (50,0% <sup>3</sup> )	nd.	21/77 (27,3% <sup>3</sup> )	44*/77 (57,1% <sup>3</sup> )	nd.
<i>DISCOVER-2</i> <sup>####</sup>	74/170 (43,5% <sup>3</sup> )	96*/170 (56,5% <sup>3,7</sup> )	105*/170 (61,8% <sup>7</sup> )	85*/158 (54%)	97*/158 (61,4% <sup>3</sup> )	110*/158 (69,6% <sup>7</sup> )	53*/178 (30%)	113*/178 (63,5% <sup>3</sup> )	115*/178 (64,6% <sup>7</sup> )
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>SS</sup>	109/243 (44,9%, [38,4%; 51,3%])	140*/243 (57,6% [51,2%; 64,4%])	nd.	114/230 (49,6% [42,9%; 56,2%])	133*/230 (57,8% [51,2%; 64,4%])	nd.	75/255 (29,4% [23,6%; 35,2%])	157*/255 (61,6% [55,4%; 67,7%])	nd.
<i>COSMOS</i>		nd.		50/126 (39,7%)	70/126 (55,6%)	nd.	12/64 (18,8%)	14/35 (40,0%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych – podgrupa chorych z łagodnym zapaleniem</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>SS</sup>	38*/56 (67,9%)	42*/56 (75,0%)	nd.	42*/64 (65,6%)	45*/64 (70,3%)	nd.	26*/61 (42,6%)	49*/61 (80,3%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgnistych – podgrupa chorych z umiarkowanym zapaleniem</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	29*/54 (53,7%)	37*/54 (68,5%)	nd.	34*/60 (56,7%)	44*/60 (73,3%)	nd.	28*/74 (37,8%)	50*/74 (67,6%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgnistych – podgrupa chorych z ciężkim zapaleniem</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	39*/129 (30,2%)	57*/129 (44,2%)	nd.	40*/105 (38,1%)	44*/105 (41,9%)	nd.	25*/117 (21,4%)	56*/117 (47,9%)	nd.
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgnistych bez względu na ciężkość</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	12*/130 (9,2%*)	9*/130 (6,9%*)	nd.	8*/140 (5,7%*)	11*/140 (7,9%*)	nd.	17*/115 (14,8%*)	6*/115 (5,2%*)	nd.
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	8*/130 (6,2%)	6*/130 (4,6%)	nd.	2*/140 (1,4%)	8*/140 (5,6%)	nd.	6*/115 (5,2%)	4*/115 (3,5%)	nd.
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym umiarkowanym zapaleniem przyczepów ścięgnistych</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	2*/130 (1,5%)	1*/130 (0,8%)	nd.	4*/140 (2,8%)	2*/140 (1,4%)	nd.	9*/115 (7,8%)	2*/115 (1,7%)	nd.
<b>Odsetek chorych z nowozdiagnozowanym ciężkim zapaleniem przyczepów ścięgnistych</b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> <sup>\$\$\$</sup>	2*/130 (1,5%)	2*/130 (1,5%)	nd.	2*/140 (1,4%)	1*/140 (0,7%)	nd.	2*/115 (1,7%)	0*/115 (0%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	24/38 (63,2% <sup>3</sup> )	29*/38 (76,3% <sup>3</sup> )	nd.	32/49 (65,3% <sup>3</sup> )	35*/49 (71,4% <sup>3</sup> )	nd.	27/55 (49,1% <sup>3</sup> )	35*/55 (63,6% <sup>3</sup> )	nd.
<i>DISCOVER-2</i> <sup>#####8</sup>	77*/121 (63,6% <sup>3</sup> )	90*/121 (74,4% <sup>3</sup> )	87*/121 (71,9%)	63*/111 (56,8% <sup>3</sup> )	86*/111 (77,5% <sup>3</sup> )	92*/111 (82,9%)	38*/99 (38,4% <sup>3</sup> )	73*/99 (73,7% <sup>3</sup> )	72*/99 (72,7%)
<i>COSMOS</i>		nd.		30/67 (44,8%)	45/67 (67,2%)	nd.	9/36 (25,0%)	11/13 (84,6%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z MDA</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	39/128 (30,5%)	50*/128 (39,1%)	nd.	29/127 (22,8%)	38*/127 (29,9%)	nd.	14/126 <sup>^</sup> (11,1%)	32*/126 <sup>^</sup> (25,4%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	46/245 (18,8%)	84*/245 (34,3%)	93*/245 (38%)	62/248 (25,0%)	77*/248 (31,0%)	99*/248 (40%)	15/246 <sup>^</sup> (6,1%)	73*/246 <sup>^</sup> (29,7%)	91*/246 <sup>^</sup> (37%)
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>5</sup>	85*/373 (22,8%)	134*/373 (35,9%)	nd.	91*/375 (24,3%)	115*/375 (30,7%)	nd.	29*/372 (7,8%)	105*/372 (28,2%)	nd.
<i>COSMOS</i>		nd.		28/189 (14,8%)	51/189 (27,0%)	nd.	3/96 (3,1%)	14/51 (27,5%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF z MDA</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	29/90 (32,2%)	39/90 (43,3%)	nd.	22/86 (25,6%)	29/86 (33,7%)	nd.	13/87 (14,9%)	27/87 (31,0%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów wcześniej stosujących inhibitory TNF z MDA</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	10/38 (26,3%)	11/38 (28,9%)	nd.	7/41 (17,1%)	9/41 (22,0%)	nd.	1/39 (2,6%)	5/39 (12,8%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z VLDA</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	12*/128 (9,4%)	21*/128 (16,4%)	nd.	5*/127 (3,9%)	14*/127 (11,0%)	nd.	2*/126 <sup>^</sup> (1,6%)	15*/126 <sup>^</sup> (11,9%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
DISCOVER-2	12*/245 (4,9%)	28*/245 (11,4%)	34*/245 (14%)	11*/248 (4,4%)	40*/248 (16,1%)	42*/248 (17%)	3*/246 (1,2%)	16*/246 (6,5%)	32*/246 (13%)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§</sup>	24*/373 (6,4%)	49*/373 (13,1%)	nd.	16*/375 (4,3%)	54*/375 (14,4%)	nd.	5*/372 (1,3%)	31/372 (8,3%)*	nd.
COSMOS		nd.		7/189 (3,7%)	21/189 (11,1%)	nd.	0/96 (0%)	2/51 (3,9%)	nd.
<b>Remisja DAS28-CRP<sup>10</sup></b>									
DISCOVER-1 <sup>12</sup>	46*/125 (36,8%)	69*/123 (56,1%)	nd.	30*/122 (24,6%)	49*/112 (43,8%)	nd.	17*/114 (14,9%)	39*/103 (37,9%)	nd.
<b>Odpowiedź DAS28-CRP<sup>10</sup></b>									
DISCOVER-1	98*/125 (78,4%)	106*/121 (87,8%)	nd.	91*/122 (74,6%)	99*/112 (88,4%)	nd.	59*/114 (51,8%)	89*/103 (86,5%)	nd.
<b>Odpowiedź mPsARC<sup>10</sup></b>									
DISCOVER-1	93*/125 (74,4%)	104*/124 (83,9%)	nd.	77*/122 (63,1%)	93*/111 (83,8%)	nd.	42*/113 (37,2%)	76*/103 (73,8%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z BASDAI50<sup>1</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>5</sup>	30*/79 (38%)	37*/79 (47%)	39*/79 (49%)	25*/62 (40%)	25*/62 (40%)	33*/62 (53%)	19*/89 (21%)	44*/89 (49%)	48*/89 (54%)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§§§</sup>	36/95 (38%)	46*/95 (48% <sup>4</sup> )	nd.	34/84 (40%)	36*/84 (43% <sup>4</sup> )	nd.	21/110 (19%)	54*/110 (49% <sup>4</sup> )	nd.
<b>Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą ASDAS<sup>2</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>§§§§§</sup>	50*/82 (61%)	48*/82 (59%)	47*/82 (57%)	39*/68 (57%)	37*/68 (54%)	38*/68 (56%)	32*/96 (33%)	41*/96 (60%)	43*/96 (62%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>\$\$\$</sup>	57*/103 (55% <sup>4</sup> )	60*/103 (58% <sup>4</sup> )	nd.	46*/91 (51% <sup>4</sup> )	48*/91 (53% <sup>4</sup> )	nd.	33*/118 (28% <sup>4</sup> )	70*/118 (59% <sup>4</sup> )	nd.
<b>Odsetek pacjentów z dużą (major) poprawą ASDAS<sup>2</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>\$\$\$\$\$</sup>	26*/82 (32%)	28*/82 (34%)	31*/82 (38%)	21*/68 (31%)	21*/68 (31%)	24*/68 (35%)	10*/96 (10%)	24*/96 (35%)	26*/96 (37%)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>\$\$\$</sup>	30*/103 (29% <sup>4</sup> )	37*/103 (36% <sup>4</sup> )	nd.	24*/91 (26% <sup>4</sup> )	28*/91 (31% <sup>4</sup> )	nd.	11*/118 (9% <sup>4</sup> )	40*/118 (34% <sup>4</sup> )	nd.
<b>Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS<sup>2</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>\$\$\$\$\$</sup>	8*/82 (10%)	14*/82 (17%)	16*/82 (20%)	12*/68 (18%)	13*/68 (19%)	16*/68 (24%)	2*/96 (2%)	10*/96 (15%)	11*/96 (16%)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>\$\$\$</sup>	13*/103 (13% <sup>4</sup> )	21*/103 (20% <sup>4</sup> )	nd.	15*/91 (17% <sup>4</sup> )	18*/91 (20% <sup>4</sup> )	nd.	2*/118 (2% <sup>4</sup> )	17*/118 (14% <sup>4</sup> )	nd.
<b>Odsetek pacjentów z PASDAS LDA</b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§</sup>	104*/373 (27,9%)	169*/373 (45,3%)	nd.	113*/375 (30,1%)	157*/375 (41,9%)	nd.	33*/372 (8,9%)	137*/372 (36,8%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z remisją DAPSA</b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§</sup>	38*/373 (10,2%)	68*/373 (18,2%)	nd.	31*/375 (8,3%)	66*/375 (17,6%)	nd.	8*/372 (2,2%)	41*/372 (11,0%)	nd.
COSMOS		nd.		10/189 (5,3%)	30/189 (15,9%)	nd.	2/96 (2,1%)	6/51 (11,8%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z DAPSA LDA</b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>§</sup>	150*/373 (40,2%)	202*/373 (54,2%)	nd.	148*/375 (39,5%)	197*/375 (52,5%)	nd.	66*/372 (17,7%)	172*/372 (46,0%)	nd.
COSMOS		nd.		56/189 (29,6%)	84/189 (44,4%)	nd.	13/96 (13,5%)	21/51 (41,2%)	nd.
<b>Ocena objawów łuszczycy</b>									
<b>IGA 0/1 i ≥ 2-stopniowy spadek (odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza)<sup>13</sup></b>									
DISCOVER-1	67/89 (75,3%)	73*/89 (82,0%)	nd.	47/82 (57,3%)	52*/82 (63,4%)	nd.	12/78 (15,4%)	53*/78 (67,9%)	nd.
DISCOVER-2	126/184 (68,5%)	146*/184 (79,3% <sup>***</sup> )	140*/184 (76%)	124/176 (70,5%)	131*/176 (74,4%)	127*/176 (72%)	35/183 (19,1%)	145*/183 (79,2%)	141*/183 (77%)
COSMOS		nd.		64/133 (48,1%)	87/133 (65,4%)	nd.	5/53 (9,4%)	14/23 (60,9%)	nd.
<b>IGA 0/1 i ≥ 2-stopniowy spadek – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	48*/61 (78,7%)	52*/61 (85,2%)	nd.	33*/53 (62,3%)	35*/53 (66,0%)	nd.	10*/52 (19,2%)	37*/52 (71,2%)	nd.
<b>IGA 0/1 i ≥ 2-stopniowy spadek – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	19*/28 (67,9%)	21*/28 (75,0%)	nd.	14*/29 (48,3%)	17*/29 (58,6%)	nd.	2*/26 (7,7%)	18*/26 (61,5%)	nd.
<b>IGA 0<sup>^</sup></b>									
DISCOVER-1	48*/89 (53,9%)	59*/89 (66,3%)	nd.	31*/82 (37,8%)	40*/82 (48,8%)	nd.	6*/78 (7,7%)	45*/78 (55,1%)	nd.
DISCOVER-2	92*/184 (50,5%)	115*/184 (62,5%)	114*/184 (62%)	88*/176 (50,0%)	102*/176 (58,0%)	97*/176 (55%)	14*/183 (7,7%)	115*/183 (62,8%)	123*/183 (67%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	77/89 (86,5%)	83*/89 (93,3%)	nd.	62/82 (75,6%)	60*/82 (73,2%)	nd.	11/78 (14,1%)	56*/78 (71,8%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	144/184 (78,3%)	159*/184 (86,4%)	153*/184 (83%)	139/176 (79,0%)	151*/176 (85,8%)	144*/176 (82%)	42/183 (23,0%)	152*/183 (83,1%)	146*/183 (80%)
<i>COSMOS</i>		nd.		79/133 (59,4%)	99/133 (74,4%)	nd.	5/53 (9,4%)	19/23 (82,6%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	56/89 (62,9%)	67*/89 (75,3%)	nd.	41/82 (50,0%)	50*/82 (61,0%)	nd.	9/78 (11,5%)	48*/78 (61,5%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	112/184 (60,9%)	141*/184 (76,6%)	136*/184 (74%)	121/176 (68,8%)	131*/176 (74,4%)	123*/176 (70%)	18/183 (9,8%)	132*/183 (72,1%)	141*/183 (77%)
<i>COSMOS</i>		nd.		68/133 (51,1%)	89/133 (66,9%)	nd.	4/53 (7,5%)	14/23 (60,9%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 – chorzy wcześniej nie stosujący inhibitorów TNF<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	41*/61 (67,2%)	46*/61 (75,4%)	nd.	29*/53 (54,7%)	35*/53 (66,0%)	nd.	7*/52 (13,5%)	34*/52 (65,4%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	15*/28 (53,6%)	21*/28 (75,0%)	nd.	12*/29 (41,4%)	15*/29 (51,7%)	nd.	2*/26 (7,7%)	14*/26 (53,8%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	40/89 (44,9%)	57*/89 (64,0%)	nd.	21/82 (25,6%)	36*/82 (43,9%)	nd.	5/78 (6,4%)	41*/78 (52,6%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	82/184 (44,6%)	106*/184 (57,6%)	109*/184 (59%)	80/176 (45,5%)	93*/176 (52,8%)	93*/176 (53%)	5/183 (2,7%)	95*/183 (51,9%)	112*/183 (61%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<i>COSMOS</i>		nd.		41*/133 (30,8%)	71*/133 (53,4%)	nd.	2*/53 (3,8%)	9*/23 (39,1%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 – chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	30*/61 (49,2%)	41*/61 (67,2%)	nd.	18*/53 (34,0%)	27*/53 (50,9%)	nd.	5*/52 (9,6%)	31*/52 (59,6%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 – chorzy wcześniej stosujący inhibitory TNF<sup>^</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	10*/28 (35,7%)	16*/28 (57,1%)	nd.	3*/29 (10,3%)	9*/29 (31,0%)	nd.	0*/26 (0,0%)	10*/26 (38,5%)	nd.
<b>Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności</b>									
<b>Odsetek pacjentów z ≥ 5-punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36</b>									
<i>DISCOVER-2**<sup>9</sup></i>	137*/245 (56%)	149*/245 (61%)	152*/245 (62%)	149*/248 (60%)	156*/248 (63%)	156*/248 (63%)	98*/246 (40%)	145*/246 (59%)	155*/246 (63%)
<b>Odsetek pacjentów z ≥ 5-punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36</b>									
<i>DISCOVER-2**<sup>9</sup></i>	83*/245 (34%)	88*/245 (36%)	96*/245 (39%)	94*/248 (38%)	104*/248 (42%)	104*/248 (42%)	76*/246 (31%)	96*/246 (39%)	91*/246 (37%)
<b>Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F</b>									
<i>DISCOVER-1<sup>6</sup></i>	81*/128 (63,3%)	79*/128 (61,7%)	nd.	68*/127 (53,5%)	70*/127 (55,1%)	nd.	44*/126 (34,9%)	66*/126 (52,4%)	nd.
<i>DISCOVER-2<sup>6</sup></i>	146*/245 (59,6%)	157*/245 (64,1%)	bd.	150*/248 (60,5%)	163*/248 (65,7%)	bd.	112*/246 (45,5%)	157*/246 (63,8%)	bd.
<i>COSMOS</i>		nd.		81/189 (42,9%)	105/189 (55,65)	nd.	20/96 (20,8%)	26/51 (51,0%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z poprawą HAQ-DI ≥ 0,35</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>11</sup>	63/110 (57,3%)	74*/110 (67,3%)	nd.	57/112 (50,9%)	58*/112 (51,8%)	nd.	32/110 <sup>#</sup> (29,1%)	50*/110 <sup>#</sup> (45,5%)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	128/228 (56,1%)	134*/228 (58,8%)	144*/228 (63%)	114/228 (50,0%)	131*/228 (57,5%)	146*/228 (64%)	74/236 <sup>###</sup> (31,4%)	112*/236 <sup>###</sup> (47,5%)	132*/236 <sup>###</sup> (56%)
<i>COSMOS</i>		nd.		66/176 (37,5%)	94/189 (53,4%)	nd.	14/87 (16,1%)	17/51 (37,0%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów z poprawą HAQ-DI &lt; 0,5<sup>^^</sup></b>									
<i>DISCOVER-2</i>	58*/225 (25,8%)	74*/225 (32,9%)	bd.	46*/221 (20,8%)	56*/221 (25,3%)	bd.	28*/227 (12,3%)	56*/227 (24,7%)	bd.
<b>Odsetek pacjentów z poprawą HAQ-DI ≤ 0,5<sup>^^^^</sup></b>									
<i>DISCOVER-2</i> <sup>**</sup>	62*/214 (29%)	77*/214 (36%)	86*/214 (40%)	49*/211 (23%)	59*/211 (28%)	74*/211 (35%)	31*/218 (14%)	68*/218 (31%)	72*/218 (33%)
<b>Odsetek pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF z poprawą HAQ-DI ≥ 0,35</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	43/77 (55,8%)	53/77 (68,8%)	nd.	37/73 (50,7%)	37/73 (50,7%)	nd.	22/74 (29,7%)	33/74 (44,6%)	nd.
<b>Odsetek pacjentów wcześniej stosujących inhibitory TNF z poprawą HAQ-DI ≥ 0,35</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	20/33 (60,6%)	21/33 (63,6%)	nd.	20/39 (51,3%)	21/39 (53,8%)	nd.	10/36 (27,8%)	17/36 (47,2%)	nd.
<b>Złożone punkty końcowe</b>									
<b>Odsetek pacjentów z PASI75/ACR20<sup>10</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	47*/88 (53,4%)	65*/88 (73,9%)	nd.	33*/81 (40,7%)	44*/75 (58,7%)	nd.	7*/68 (10,3%)	42*/65 (64,6%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**	24 tydz.	48/52 <sup>^^^^</sup> tydz.	100 tydz.**
<b>Odsetek pacjentów z PASI75/odpowiedź mPsARC<sup>10</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	56*/88 (63,6%)	70*/88 (79,5%)	nd.	41*/81 (50,6%)	53*/75 (70,7%)	nd.	6*/68 (8,8%)	45*/65 (69,2%)	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *McInnes 2021a*/doniesienia konferencyjnego *McInnes 2021b*;

\*\*\* w doniesieniu konferencyjnym *McInnes 2021b* podano wartość 80%;

\*\*\*\* podano, że wśród chorych uzyskujących ACR20, ACR50 i ACR70 w 52 tyg. taką odpowiedź w 100 tyg. utrzymało odpowiednio 91,4% w grupie GUS 100 Q4W i 87,0% w grupie GUS 100 Q8W, 83,0% w grupie GUS 100 Q4W i 79,2% w grupie GUS 100 Q8W oraz 71,9% w grupie GUS 100 Q4W i 79,7% w grupie GUS 100 Q8W; w przypadku oceny MDA było to 81,0% w grupie GUS 100 Q4W i 83,1% w grupie GUS 100 Q8W;

# 100 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 10 pacjentów, którzy otrzymali jedynie placebo przed zakończeniem leczenia zostali uwzględnieni jako chorzy bez odpowiedzi w 52 tyg.;

## wśród tych 236 pacjentów, 229 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 7 pacjentów, którzy otrzymali jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;

### na liczbę pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych wyjściowo;

#### na liczbę pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;

^ w populacji pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym) – w badaniu *DISCOVER-1* odpowiednio N = 128 vs N = 127 vs N = 126, a w badaniu *DISCOVER-2* odpowiednio N = 128 vs N = 127 vs N = 126;

^^ w populacji pacjentów z wyjściowym HAQ-DI  $\geq 0,5$ ;

^^^ w populacji pacjentów z wyjściowym HAQ-DI  $> 0,5$ ;

^^^^ odpowiednio w badaniu *COSMOS* oraz próbach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;

§ dane z doniesienia konferencyjnego *Coates 2021a* i *Coates 2021b*;

§§ dane z publikacji *McGonagle 2021*; w badaniu zauważono, że odpowiedź ACR20 w 24 tyg. została osiągnięta przez podobny odsetek chorych otrzymujących GUS zarówno w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, jak i bez niego (odpowiednio 60-61% vs 60-64%), co utrzymało się do 52 tyg. (odpowiednio 68-72% vs 70-72%) – podobne obserwacje dotyczyły także średnich zmian w punktacji DAS28-CRP; w przypadku osiągnięcia bardziej rygorystycznych odpowiedzi, tj. ACR50 i ACR70, odsetki były nieco niższe w podgrupie pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, prawdopodobnie z powodu obecności wyjściowo bardziej zaawansowanej i potencjalnie odpornej choroby u tych pacjentów; dodatkowo badacze wskazali, że w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych obserwowano znaczącą i trwałą poprawę łuszczyicy skóry; z kolei MDA w 52 tyg. osiągnęło 38-45% chorych leczonych GUS bez wspomnianego zapalenia i 27-31% z takim zapaleniem; podobne wyniki bez względu na obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych dotyczyły także oceny poprawy sprawności fizycznej (HAQ-DI, jak i jakości życia (składowa psychiczna i fizyczna kwestionariusza SF-36), ocenianych w 24 tyg., chociaż pacjenci ze wspomnianym zapaleniem wykazywali większą poprawę w analizie psychicznych aspektów jakości życia (odpowiednio 4,7-5,0 vs 3,4-3,8); wśród pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w 24 tyg. częściej uzyskiwano odpowiedź kliniczną mierzoną jako MDA, znormalizowane HAQ-DI, ACR50, jak i liczbę stawów bolesnych lub tkliwych  $\leq 1$  – podobne wnioski dotyczyły także oceny ustępowania wspomnianego zapalenia, jak i klinicznej odpowiedzi w 52 tyg., a badacze podali również, że u tych pacjentów częściej występowała odpowiedź MDA w 52 tyg.;

§§§ dane z publikacji *Mease 2021*;

§§§§ ponieważ w treści doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a* przedstawiono wyniki dla większej liczby pacjentów w każdej z grup te wyniki uznano za główne w porównaniu do odsetków prezentowanych w posterze do tego doniesienia dla liczebności odpowiednio N = 79, N = 62 i N = 89, które dla 24, 52 i 100 tyg. wyniosły: 1) dla klinicznie istotnej poprawy ASDAS odpowiednio 61%, 61% i 60% w grupie GUS 100 Q4W; 55%, 60% i 61% w grupie GUS 100 Q8W oraz 33%, 65% i 66% w grupie PBO/PBO → GUS 100 Q4W; 2) dla dużej poprawy ASDAS odpowiednio 32%, 35% i 39% w grupie GUS 100 Q4W; 29%, 34% i

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzeumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



- 39% w grupie GUS 100 Q8W oraz 10%, 38% i 39% w grupie PBO/PBO → GUS 100 Q4W; a dla nieaktywnej choroby wg ASDAS odpowiednio 10%, 18% i 20% w grupie GUS 100 Q4W; 18%, 19% i 24% w grupie GUS 100 Q8W oraz 2%, 14% i 16% w grupie PBO/PBO → GUS 100 Q4W;
- 1 w publikacji *Mease 2021* badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą BASDAI była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi;
  - 2 w publikacji *Mease 2021* badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą ASDAS była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi;
  - 3 dane z publikacji *McInnes 2021*;
  - 4 dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2020a*;
  - 5 dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*;
  - 6 dane z publikacji *Rahman 2021*;
  - 7 dane z posteru do doniesienia konferencyjnego *Rahman 2021b*; w posterze do doniesienia konferencyjnego *Rahman 2021b* podano, że odsetek ten dla GUS 100 Q4W w 52 tyg. wyniósł 57,1% – w tabeli zamieszczono jednak dane z publikacji pełnotekstowej *McInnes 2021*;
  - 8 w doniesieniu konferencyjnym *Rahman 2021b* zaznaczono, że pacjenci leczeni GUS, u których wystąpiło ustąpienie zapalenie palców, mieli większe prawdopodobieństwo ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i na odwrót;
  - 9 na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano, że ≥ 5-punktową poprawę składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. odnotowano u odpowiednio 44,4% (N = 125), 39,0% (N = 123) i 29,8% (N = 114), a w 52 tyg. u odpowiednio 47,6% (N = 124), 46,5% (N = 114) i 37,5% (N = 104); z kolei ≥ 5-punktową poprawę składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. odnotowano u odpowiednio 55,6% (N = 124), 53,7% (N = 123) i 35,1% (N = 114), a w 52 tyg. u odpowiednio 62,9% (N = 124), 53,5% (N = 1114) i 52,9% (N = 104);
  - 10 dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);
  - 11 na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano, że odsetki te wyniosły w 24 tyg. odpowiednio 57,8% (N = 109), 53,2% (N = 109) i 36,0% (N = 100), a w 52 tyg. u odpowiednio 68,5% (N = 108), 57,4% (N = 101) i 54,3% (N = 92);
  - 12 w dokumencie *EPAR 2020* podano, że odsetek chorych, u których w 52 tyg. odnotowano DAS28-CRP remisje lub LDA wyniósł 65,2% w grupie GUS 100 Q8W, 73,2% w grupie GUS 100 Q4W i 61,2% w grupie PBO → GUS 100 Q4W;
  - 13 w doniesieniu konferencyjnym *Ritchlin 2021b* podano, że poprawa w objawach aktywnego ŁZS do 52 tyg. była trwała i niezależna od charakterystyk wyjściowych;
  - 14 w publikacji *Coates 2021* podano, że utrzymanie odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 odnotowano w 48 tyg. badania *COSMOS* u odpowiednio 83,3% (70/84), 81,1% (30/37) i 86,7% (13/15) pacjentów.

Tabela 69. Wyniki po 24 tyg. – punkty ciągle; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (Ritchlin 2021, Mease 2021, McGonagle 2021, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021 i Coates 2021c).

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów</b>									
<b>Procentowa zmiana liczby stawów obrzękniętych (N = 125 vs N = 123 vs N = 114 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 112 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-73,23 (38,120)	-86,73 (26,776)	nd.	-66,62 (47,086)	-79,63 (36,471)	nd.	-48,33 (45,987)	-78,23 (37,345)	nd.
<b>Procentowa zmiana liczby stawów tkliwych (N = 125 vs N = 123 vs N = 112 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 112 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-56,56 (41,774)	-72,70 (37,487)	nd.	-53,73 (45,118)	-72,39 (35,102)	nd.	-27,58 (53,737)	-65,65 (37,682)	nd.
<b>Procentowa zmiana oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR (N = 124 vs N = 123 vs N = 113 w 24 tyg. i N = 123 vs N = 114 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-38,90 (43,955)	-50,03 (50,203)	nd.	-32,65 (45,343)	-42,67 (47,250)	nd.	-6,05 (52,682)	-35,64 (66,672)	nd.
<b>Procentowa zmiana oceny aktywności choroby przez pacjenta (N = 125 vs N = 123 vs N = 114 w 24 tyg. i N = 123 vs N = 114 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-40,27 (42,250)	-47,85 (55,429)	nd.	-37,16 (39,760)	-45,84 (42,176)	nd.	-7,63 (58,147)	-35,17 (56,398)	nd.
<b>Procentowa zmiana oceny aktywności choroby przez lekarza (N = 125 vs N = 122 vs N = 113 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 111 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-61,59 (31,445)	-74,71 (25,456)	nd.	-53,43 (37,305)	-68,83 (32,776)	nd.	-33,22 (34,014)	-68,67 (32,861)	nd.
<b>Procentowa zmiana punktacji HAQ-DI (N = 118 vs N = 121 vs N = 108 w 24 tyg. i N = 117 vs N = 112 vs N = 102 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-31,18 (72,701)	-46,13 (56,354)	nd.	-8,80 (148,199)	-31,09 (60,232)	nd.	-7,65 (62,206)	-28,42 (45,473)	nd.
<b>Procentowa zmiana stężenia CRP (N = 125 vs N = 122 vs N = 114 w 24 tyg. i N = 123 vs N = 117 vs N = 106 w 52 tyg. w badaniu <i>DISCOVER-1</i>)<sup>11</sup>^^^</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-6,48 (149,288)	-15,76 (129,101)	nd.	-7,83 (101,789)	-19,28 (69,875)	nd.	-13,58 (150,494)	-1,68 (167,086)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Wskaźnik oceniający zapalenie przyczepów ścięgniastych (N = 73 vs N = 72 vs N = 77<sup>&amp;</sup> w badaniu DISCOVER-1, N = 170 vs N = 158 vs N = 178<sup>&amp;&amp;</sup> w badaniu DISCOVER-2 i N = 237 vs N = 225 vs N = 251 w obu badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-1	-1,8 (-2,1;-1,4)	-1,9 (-2,2;-1,5)	nd.	-1,4 (-1,7;-1,0)	-1,7 (-2,0;-1,3)	nd.	-1,0 (-1,4;-0,7)	-1,6 (-2,0;-1,3)	nd.
DISCOVER-2 <sup>®</sup>	-1,5 (-1,8;-1,3)	-1,8 (-2,0;-1,6)	-1,9 (-2,1;-1,7)	-1,6 (-1,8;-1,4)	-1,9 (-2,1;-1,7)	-2,1 (-2,3;-1,8)	-1,0 (-1,3;-0,8)	-2,0 (-2,2;-1,8)	-2,1 (-2,3; 1,9)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>###</sup>	-1,6 (-1,8;-1,4)	-1,8 (-2,0;-1,6)	nd.	-1,5 (-1,7;-1,3)	-1,8 (-2,0;-1,6)	nd.	-1,0 (-1,2;-0,8)	-1,8 (-2,0;-1,7)	nd.
<b>Wskaźnik oceniający zapalenie palców (N = 38 vs N = 49 vs N = 55<sup>&amp;&amp;&amp;</sup> w badaniu DISCOVER-1 i N = 121 vs N = 111 vs N = 99<sup>&amp;&amp;&amp;</sup> w badaniu DISCOVER-2); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-1	-5,8 (-7,8;-3,8)	-1,9 (-2,2;-1,5)	nd.	-1,4 (-1,7;-1,0)	-1,7 (-2,0;-1,3)	nd.	-1,0 (-1,4;-0,7)	-1,6 (-2,0;-1,3)	nd.
DISCOVER-2 <sup>®</sup>	-5,9 (-6,7;-5,0)	-6,5 (-7,2;-5,8)	-6,5 (-7,1;-5,8)	-6,0 (-6,8;-5,1)	-7,2 (-7,9;-6,5)	-7,5 (-8,1;-6,8)	-4,0 (-5,0;-3,1)	-6,9 (-7,6;-6,2)	-6,9 (-7,6;-6,2)
<b>Punktacja vdHS zmodyfikowana dla łZS – ocena erozji stawu (N = 221 vs N = 228 vs N = 215 w 24 tyg., N = 221 vs N = 228 vs N = 213 w 52 tyg. i N = 211 vs N = 216 vs N = 202 w 100 tyg.); średnia zmiana (SD)<sup>#</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>#####</sup>	0,27 (1,91)	0,36 (1,77)	0,45 (2,90)	0,51 (1,96)	0,20 (1,24)	0,26 (1,75)	0,73 (2,20)	0,25 (1,85)	0,09 (1,98)
<b>Punktacja vdHS zmodyfikowana dla łZS – ocena zwiężenia szpary stawowej (N = 221 vs N = 228 vs N = 215 w 24 tyg., N = 221 vs N = 228 vs N = 213 w 52 tyg. i N = 211 vs N = 216 vs N = 202 w 100 tyg.); średnia zmiana (SD)<sup>#</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>#####</sup>	0,21 (1,17)	0,21 (1,11)	0,30 (1,32)	0,17 (0,69)	0,12 (0,66)	0,20 (0,92)	0,39 (1,72)	0,09 (1,11)	0,04 (1,90)
<b>Punktacja vdHS zmodyfikowana dla łZS – łącznie<sup>**/**</sup> (N = 221 vs N = 228 vs N = 215 w 24 tyg., N = 221 vs N = 228 vs N = 213 w 52 tyg. i N = 211 vs N = 216 vs N = 202 w 100 tyg.); średnia zmiana (SD)<sup>#</sup></b>									
DISCOVER-2 <sup>*****###</sup>	0,48 (2,70)	0,57 (2,66)	0,75 (4,02)	0,68 (2,36)	0,31 (1,57)	0,46 (2,42)	1,12 (3,80)	0,34 (2,79)	0,13 (3,74)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>DAS28-CRP (N = 123 vs N = 112 vs N = 103 w badaniu DISCOVER-1 vs N = 227 vs N = 234 vs N = 228 w badaniu DISCOVER-2 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) dla 24 tyg. i średnia zmiana (SD) dla 52 tyg.</b>									
DISCOVER-1 <sup>12</sup>	-1,61 (-1,80; -1,42)	-1,99 (1,062) <sup>\$\$</sup>	nd.	-1,43 (-1,61; -1,24)	-2,03 (1,250) <sup>\$\$</sup>	nd.	-0,70 (-0,89; -0,51)	-1,84 (1,087) <sup>\$\$</sup>	nd.
DISCOVER-2	-1,62 (-1,76; -1,49)	-2,11 (1,128) <sup>\$\$</sup>	bd.	-1,59 (-1,72; -1,45)	-2,08 (1,121) <sup>\$\$</sup>	bd.	-0,97 (-1,11; -0,84)	-2,13 (1,142) <sup>\$\$</sup>	bd.
<b>Wynik ogólny skali BASDAI w 24 tyg. (N = 82 vs N = 68 vs N = 96 w badaniu DISCOVER-2<sup>@@</sup> i N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110 w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2<sup>1</sup>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD] w 24 tyg. i średnia zmiana [SD] w pozostałych punktach czasowych)	-2,5 (-2,9;-2,0)/-2,5 (2,0)	-2,9 (2,3)	-3,0 (2,3)	-2,4 (-3,0;-1,8)/-2,6 (2,4)	-2,7 (2,5)	-3,1 (2,6)	-1,2 (-1,7;-0,7)/-1,4 (2,4)	-2,9 (2,6)	-3,3 (2,6)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>@@</sup>	-2,7 (-3,2;-2,2)	-3,1 (-3,7;-2,6)	nd.	-2,7 (-3,2;-2,2)	-2,8 (-3,4;-2,2)	nd.	-1,3 (-1,8;-0,9)	-2,9 <sup>3</sup> (-3,4;-2,4)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej zmęczenie skali BASDAI w 24 tyg. (N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110); średnia zmiana (95% CI, LSM)<sup>1</sup></b>									
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>@@</sup>	-2,6 (-3,2;-2,1)	-2,9 (-3,5;-2,3)	nd.	-2,7 (-3,2;-2,1)	-2,6 (-3,3;-2,0)	nd.	-1,5 (-2,0;-1,0)	-2,7 (-3,3;-2,2)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej ból kręgosłupa skali BASDAI w 24 tyg. (N = 82 vs N = 68 vs N = 96 w badaniu DISCOVER-2<sup>@@</sup> i N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110 w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2<sup>1</sup>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana)	-2,2 (-2,7;-1,7)/-2,3 (2,6)	-2,6 (2,7)	-2,8 (2,7)	-2,3 (-2,9;-1,7)/-2,5 (2,8)	-2,5 (2,7)	-3,1 (2,8)	-0,9 (-1,5;-0,4)/-1,1 (2,5)	-2,5 (2,7)	-3,0 (2,8)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
[SD] w 24 tyg. i średnia zmiana [SD] w pozostałych punktach czasowych) <sup>5</sup>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> @@	-2,5 (-3,0;-1,9)	-3,0 (-3,6;-2,3)	nd.	-2,7 (-3,2;-2,1)	-2,7 (-3,4;-2,1)	nd.	-1,2 (-1,7;-0,7)	-2,7 (-3,2;-2,1)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej ból stawów obwodowych skali BASDAI w 24 tyg. (N = 80 vs N = 65 vs N = 90 w 24 tyg. i N = 79 vs N = 64 vs N = 88 w 52 tyg. i N = 76 vs N = 61 vs N = 82 w badaniu <i>DISCOVER-2</i> oraz N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110 w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
<i>DISCOVER-2</i> (średnia [SD]) <sup>6</sup>	-2,88 (2,17)	-3,32 (2,27)	-3,54 (2,35)	-2,90 (2,68)	-3,21 (2,76)	-3,61 (2,77)	-1,40 (2,91)	-3,42 (2,92)	-3,80 (2,95)
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> @@	-2,9 (-3,4;-2,3)	-3,4 (-4,0;-2,8)	nd.	-2,8 (-3,4;-2,2)	-3,0 (-3,6;-2,4)	nd.	-1,2 (-1,8;-0,7)	-3,1 (-3,6;-2,5)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej zapalenie przyczepów ścięgnistych skali BASDAI w 24 tyg. (N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110); średnia zmiana (95% CI, LSM)<sup>1</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> @@	-2,7 (-3,2;-2,1)	-3,4 (-4,0;-2,7)	nd.	-2,7 (-3,3;-2,2)	-2,9 (-3,5;-2,2)	nd.	-1,5 (-2,0;-0,9)	-3,0 (-3,6;-2,4)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej jakościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg. (N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110); średnia zmiana (95% CI, LSM)<sup>1</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> @@	-3,2 (-3,7;-2,6)	-3,5 (-4,2;-2,9)	nd.	-2,8 (-3,4;-2,2)	-3,1 (-3,7;-2,4)	nd.	-1,6 (-2,2;-1,1)	-3,2 (-3,8;-2,6)	nd.
<b>Wynik podskali oceniającej ilościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg. (N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110); średnia zmiana (95% CI, LSM)<sup>1</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> @@	-2,6 (-3,2;-2,0)	-2,9 (-3,6;-2,2)	nd.	-2,4 (-3,2;-2,2)	-2,6 (-3,3;-1,8)	nd.	-1,2 (-1,7;-0,6)	-2,7 (-3,4;-2,1)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Wynik skali mBASDAI w 24 tyg. (N = 82 vs N = 68 vs N = 96 w badaniu DISCOVER-2@@@ i N = 95 vs N = 83 w 24 tyg./N = 82 w 52 tyg. vs N = 110 w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2<sup>1</sup>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD] w 24 tyg. i średnia zmiana [SD] w pozostałych punktach czasowych)	-2,4 (-2,9;-1,9)/-2,5 (2,1)	-2,9 <sup>7</sup> (2,6)	-3,0 <sup>7</sup> (2,6)	-2,4 (-2,9;-1,8)/-2,6 (2,5)	-2,6 (2,5)	-3,1 (2,6)	-1,2 (-1,7;-0,7)/-1,3 (2,4)	-2,7 <sup>7</sup> (2,4)	-3,3 <sup>7</sup> (2,4)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2@@	-2,6 (-3,1;-2,1)	-3,1 (-3,6;-2,6) <sup>§</sup>	nd.	-2,7 (-3,2;-2,1)	-2,7 (-3,3;-2,1) <sup>§</sup>	nd.	-1,4 (-1,8;-0,9)	-2,8 (-3,3;-2,3) <sup>§</sup>	nd.
<b>Wynik skali ASDAS w 24 tyg. (N = 82 vs N = 68 vs N = 96 w badaniu DISCOVER-2@@@ i N = 95 vs N = 82 vs N = 110 w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2<sup>2</sup>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
DISCOVER-2 (średnia LSM [95% CI]/średnia zmiana [SD] w 24 tyg. i średnia zmiana [SD] w pozostałych punktach czasowych)	-1,3 (-1,6;-1,1)/-1,4 (1,0)	-1,5 (1,1)	-1,6 (1,2)	-1,3 (-1,6;-1,1)/-1,5 (1,2)	-1,5 (1,3)	-1,7 (1,2)	-0,6 (-0,78;-0,4)/-0,7 (1,1)	-1,5 (1,3)	-1,6 (1,2)
DISCOVER-1 i DISCOVER-2@@	-1,4 (-1,7;-1,2)	-1,7 (-2,0;-1,4) <sup>§</sup>	nd.	-1,4 (-1,7;-1,2)	-1,5 (-1,9;-1,1) <sup>§</sup>	nd.	-0,7 (-0,9;-0,5)	-1,5 (-1,8;-1,2) <sup>§</sup>	nd.
<b>Wskaźnik DAPSA<sup>11</sup> (N = 125 vs N = 122 vs N = 114 w 24 tyg. vs N = 123 vs N = 112 vs N = 103 w 52 tyg.); średnia zmiana (SD)</b>									
DISCOVER-1	-20,530 (13,2678)	-26,562 (15,1985)	nd.	-23,373 (20,2784)	-30,906 (23,0188)	nd.	-12,962 (17,9137)	-26,058 (18,6507)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Ocena objawów łuszczycy</b>									
<b>Punktacja wskaźnika PASI (N = 88 vs N = 81 vs N = 68 w 24 tyg. i N = 88 vs N = 75 vs N = 66 w 52 tyg.); średnia (SD)<sup>11</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	-11,614 (10,3771)	-11,998 (10,3067)	nd.	-9,968 (10,0178)	-10,431 (11,0277)	nd.	-3,046 (9,3053)	-10,565 (8,8792)	nd.
<b>Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności</b>									
<b>Składowa zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (N = 128 vs N = 127 vs N = 126<sup>^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> vs N = 245 vs N = 248 vs N = 246<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-2</i> i N = 189 vs N = 96 w 24 tyg. i N = 51 w 48 tyg. w badaniu <i>COSMOS</i>); średnia zmiana (95% CI, LSM) w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz w badaniu <i>COSMOS</i> w 24 tyg. i średnia zmiana w próbie <i>COSMOS</i> w 48 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	6,9 (5,6; 8,1)	8,6 (7,2; 10,0)	nd.	6,1 (4,8; 7,4)	6,6 (5,2; 8,0)	nd.	2,0 (0,7; 3,2)	5,5 (4,1; 6,9)	nd.
<i>DISCOVER-2</i> **	7,04 (6,14; 7,94)	8,64 (7,60; 9,68)	10,0 (8,9; 11,1)	7,39 (6,50; 8,29)	8,97 (7,94; 10,00)	10,4 (9,3; 11,5)	3,42 (2,53; 4,32)	7,53 (6,49; 8,56)	9,3 (8,2; 10,4)
<i>COSMOS</i>		nd.		3,514 (2,31; 4,72)	7,02	nd.	-0,387 (-1,84; 1,07)	4,62	nd.
<b>Składowa zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 (N = 128 vs N = 127 vs N = 126<sup>^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> vs N = 245 vs N = 248 vs N = 246<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-2</i>); średnia zmiana (95% CI, LSM)</b>									
<i>DISCOVER-1</i>	3,6 (2,2; 5,0)	4,3 (3,0; 5,6)	nd.	3,2 (1,8; 4,6)	4,4 (3,1; 5,7)	nd.	2,4 (0,9; 3,8)	4,1 (2,8; 5,4)	nd.
<i>DISCOVER-2</i> **	4,22 (3,14; 5,29)	4,43 (3,37; 5,49)	4,9 (3,9; 6,0)	4,17 (3,10; 5,23)	4,31 (3,26; 5,36)	4,2 (3,2; 5,3)	2,14 (1,07; 3,22)	4,04 (2,99; 5,10)	3,9 (2,8; 4,9)
<b>Punktacja w skali FACIT-F (badanie <i>DISCOVER-1</i>: N = 128 vs N = 127 vs N = 126 w 24 tyg. i N = 128 vs N = 124 vs N = 123 w 52 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i>: N = 245 vs N = 246 vs N = 244 w 24 tyg. i N = 244 vs N = 248 vs N = 245 w 52 tyg.); średnia zmiana<sup>##</sup></b>									
<i>DISCOVER-1</i>	5,84	7,08	nd.	5,61	6,65	nd.	2,21	5,59	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
DISCOVER-2	7,11	7,70	bd.	7,55	8,30	bd.	3,56	6,87	bd.
Punktacja ogólna kwestionariusza DLQI (N = 184 vs N = 175 vs N = 182 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.									
DISCOVER-2\$\$\$	-8,85 (-9,581; -8,124)	-9,84 (6,88)	bd.	-8,95 (-9,691; -8,218)	-9,24 (7,38)	bd.	-2,13 (-2,854; -1,404)	-8,82 (7,27)	bd.
Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala objawów i odczuć (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.									
DISCOVER-2\$\$\$	-2,25 (-2,420; -2,074)	-2,47 (1,55)	bd.	-2,31 (-2,942; -2,141)	-2,41 (1,71)	bd.	-0,54 (-0,717; -0,371)	-2,25 (1,80)	bd.
Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala codziennej aktywności (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.									
DISCOVER-2\$\$\$	-1,93 (-2,101; -1,756)	-2,18 (1,61)	bd.	-1,90 (-2,073; -1,725)	-1,98 (1,69)	bd.	-0,45 (-0,624; -0,281)	-1,95 (1,74)	bd.
Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala wypoczynku (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.									
DISCOVER-2\$\$\$	-1,75 (-1,923; -1,572)	-2,05 (1,61)	bd.	-1,81 (-1,983; -1,628)	-1,72 (1,92)	bd.	-0,55 (-0,725; -0,376)	-1,75 (1,84)	bd.
Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala aktywności zawodowej i szkolnej (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.									
DISCOVER-2\$\$\$	-0,82 (-0,939; -0,697)	-0,86 (1,15)	bd.	-0,87 (-0,989; -0,743)	-0,92 (1,23)	bd.	-0,15 (-0,266; -0,024)	-0,76 (1,13)	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala relacji społecznych (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.</b>									
DISCOVER-2\$\$\$	-1,32 (-1,477; -1,156)	-1,44 (1,51)	bd.	-1,27 (-1,434; -1,110)	-1,35 (1,60)	bd.	-0,255 (-0,414; -0,095)	-1,30 (1,70)	bd.
<b>Punktacja kwestionariusza DLQI – podskala oceniająca leczenie (N = 184 vs N = 176 vs N = 183 w 24 tyg. i N = 174 vs N = 170 vs N = 173 w 52 tyg.); średnia zmiana (95% CI, LSM) w 24 tyg. vs średnia zmiana (SD) w 52 tyg.</b>									
DISCOVER-2\$\$\$	-0,76 (-0,849; -0,670)	-0,85 (0,90)	bd.	-0,79 (-0,885; -0,703)	-0,85 (0,93)	bd.	-0,17 (-0,263; -0,084)	-0,80 (0,90)	bd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej lęk (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
DISCOVER-1 <sup>4</sup>	-3,1	-3,1	nd.	-3,7	-4,3	nd.	-1,5	-3,6	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej depresję (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
DISCOVER-1 <sup>4</sup>	-2,7	-3,0	nd.	-4,0	-4,0	nd.	-0,6	-2,5	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej zmęczenie (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
DISCOVER-1 <sup>4</sup>	-4,8	-5,6	nd.	-4,8	-6,8	nd.	-2,1	-5,7	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej wpływ bólu (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
DISCOVER-1 <sup>4</sup>	-5,4	-6,2	nd.	-5,8	-7,0	nd.	-2,8	-6,3	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej sprawność fizyczną (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
DISCOVER-1 <sup>4</sup>	5,0	5,9	nd.	4,1	5,0	nd.	1,7	4,2	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W ( <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ) lub GUS 100 Q8W ( <i>COSMOS</i> )		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej zaburzenia snu (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>4</sup>	-2,5	-3,9	nd.	-3,8	-4,4	nd.	-1,5	-3,3	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej zaangażowanie społeczne (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>4</sup>	4,2	5,3	nd.	5,3	6,6	nd.	1,7	4,9	nd.
<b>Wynik domeny kwestionariusza PROMIS-29 oceniającej nasilenie bólu (brak danych na temat liczby chorych w poszczególnych grupach); średnia zmiana</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>4</sup>	-2,3	-2,8	nd.	-2,1	-2,7	nd.	-0,7	-2,5	nd.
<b>HAQ-DI (N = 128 vs N = 127 vs N = 126<sup>^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-1</i> i N = 245 vs N = 248 vs N = 246<sup>^^</sup> w badaniu <i>DISCOVER-2</i> i N = 189 vs N = 96 w 24 tyg. i N = 51 w 48 tyg. w badaniu <i>COSMOS</i>); średnia zmiana (95% CI, LSM) w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz w badaniu <i>COSMOS</i> w 24 tyg. i średnia zmiana w próbie <i>COSMOS</i> w 48 tyg.</b>									
<i>DISCOVER-1</i> <sup>13</sup>	-0,4 (-0,5;-0,3)	-0,5 (-0,6;-0,4)	nd.	-0,3 (-0,4;-0,2)	-0,4 (-0,5;-0,3)	nd.	-0,1 (-0,2; 0,0)	-0,3 (-0,4;-0,2)	nd.
<i>DISCOVER-2</i>	-0,40 (-0,46;-0,34)	-0,49 (-0,56;-0,42)	-0,55 (-0,62;-0,48)	-0,37 (-0,43;-0,31)	-0,45 (-0,52;-0,38)	-0,53 (-0,59;-0,46)	-0,13 (-0,19;-0,07)	-0,35 (-0,42;-0,29)	-0,46 (-0,53;-0,40)
<i>COSMOS</i>		nd.		-0,178 (-0,27;-0,09)	-0,40	nd.	-0,009 (-0,12; 0,10)	-0,25	nd.
<b>Ocena bólu przez pacjentów w ramach ACR (N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. i N = 229 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 215); średnia zmiana (SD)<sup>6</sup></b>									
<i>DISCOVER-2</i>	-2,39 (2,35)	-2,89 (2,68)	-3,52 (2,62)	-2,53 (2,47)	-3,20 (2,56)	-3,69 (2,63)	-1,08 (2,42)	-2,75 (2,66)	-3,41 (2,58)
<b>Ocena punktacji pytania 21 SF-36 (N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w 24 tyg. i N = 229 vs N = 234 vs N = 230 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 214); średnia zmiana (SD)<sup>6</sup></b>									
<i>DISCOVER-2</i>	-0,99 (1,03)	-1,18 (1,33)	-1,39 (1,25)	-1,03 (1,12)	-1,29 (1,17)	-1,47 (1,38)	-0,50 (1,11)	-1,10 (1,16)	-1,36 (1,27)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Ocena liczby stawów tkliwych (N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. i N = 228 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 213); średnia zmiana (SD)<sup>6</sup></b>									
DISCOVER-2	-11,85 (9,88)	-15,04 (10,51)	-16,37 (10,70)	-10,37 (9,49)	-13,44 (10,03)	-15,27 (11,10)	-7,26 (11,15)	-14,15 (11,39)	-16,29 (11,27)
<b>Ocena liczby stawów obrzękniętych (N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. i N = 228 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 213); średnia zmiana (SD)<sup>6</sup></b>									
DISCOVER-2	-8,77 (5,46)	-10,38 (6,17)	-10,39 (6,66)	-8,14 (6,07)	-9,56 (6,28)	-10,20 (6,88)	-6,44 (7,20)	-10,17 (6,79)	-10,58 (6,15)
<b>Absenteizm – opuszczony czas w pracy (N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w 24 tyg. i N = 145 vs N = 147 vs N = 163 w 52 tyg.)<sup>9</sup></b>									
DISCOVER-2	-3,4 (-6,5;-0,3)	-4,1 (-6,8;-1,5)	bd.	-3,0 (-6,0; 0,1)	-4,0 (-6,6;-1,3)	bd.	-3,0 (-6,0; 0,04)	-3,0 (-5,5;-0,4)	bd.
<b>Prezenteizm – pogorszenie jakości pracy (N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w 24 tyg. i N = 145 vs N = 147 vs N = 163 w 52 tyg.)<sup>9</sup></b>									
DISCOVER-2	-20,1 (-23,7;-16,6)	-22,4 (-26,3;-18,6)	bd.	-19,6 (-23,2;-16,1)	-25,7 (-29,5;-21,8)	bd.	-10,5 (-13,9;-7,0)	-18,5 (-22,2;-14,7)	bd.
<b>Ogólne pogorszenie produktywności<sup>10</sup> (absenteizm + prezenteizm) (N = 145 vs N = 147 vs N = 162 w 24 tyg. i N = 145 vs N = 147 vs N = 163 w 52 tyg.)<sup>9</sup></b>									
DISCOVER-2	-20,1 (-24,1;-16,1)	-22,6 (-26,8;-18,3)	bd.	-19,2 (-23,1;-15,2)	-25,9 (-30,0;-21,7)	bd.	-10,6 (-14,4;-6,8)	-17,6 (-21,7;-13,6)	bd.
<b>Pogorszenie dziennej aktywności (N = 242 vs N = 246 vs N = 245 w 24/52 tyg.)<sup>9</sup></b>									
DISCOVER-2	-20,5 (-23,3;-17,7)	-25,7 (-28,6;-22,7)	bd.	-21,2 (-23,9;-18,4)	-25,4 (-28,4;-22,5)	bd.	-9,9 (-12,6;-7,1)	-22,3 (-25,3;-19,4)	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
<b>Procentowa poprawa w ocenie bólu przez pacjentów w ramach ACR (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 114 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. vs N = 229 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 215 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)<sup>6@@@</sup></b>									
DISCOVER-1	40,0%	52,6%	bd.	36,8%	46,0%	bd.	12,1%	40,9%	bd.
DISCOVER-2	38,9%	47,0%	57,2%	40,1%	50,7%	58,5%	17,2%	43,8%	54,3%
<b>Procentowa poprawa podskali oceniającej ból kręgosłupa skali BASDAI (N = 20 vs N = 24 vs N = 22 w 24 tyg. i N = 20 vs N = 22 vs N = 21 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 80 vs N = 65 vs N = 92 w 24 tyg. vs N = 79 vs N = 64 vs N = 88 w 52 tyg. i N = 76 vs N = 61 vs N = 82 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)<sup>6@@@</sup></b>									
DISCOVER-1	30,0%	55,3%	bd.	43,4%	53,0%	bd.	16,6%	38,6%	bd.
DISCOVER-2	34,8%	42,2%	47,8%	38,5%	40,5%	52,1%	16,9%	39,6%	50,3%
<b>Procentowa poprawa podskali oceniającej ból stawów obwodowych skali BASDAI (N = 20 vs N = 24 vs N = 22 w 24 tyg. i N = 20 vs N = 22 vs N = 21 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 80 vs N = 65 vs N = 92 w 24 tyg. vs N = 79 vs N = 64 vs N = 88 w 52 tyg. i N = 76 vs N = 61 vs N = 82 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)<sup>6@@@</sup></b>									
DISCOVER-1	35,7%	55,9%	bd.	41,5%	54,1%	bd.	22,8%	40,4%	bd.
DISCOVER-2	45,7%	52,7%	56,2%	43,3%	47,9%	53,9%	20,6%	50,3%	55,9%
<b>Procentowa poprawa w ramach punktacji pytania 21 SF-36 (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 114 vs N = 104 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w 24 tyg. vs N = 229 vs N = 234 vs N = 230 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 214 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)<sup>6@@@</sup></b>									
DISCOVER-1	23,0%	27,7%	bd.	20,5%	28,8%	bd.	10,2%	24,2%	bd.
DISCOVER-2	22,5%	26,8%	31,6%	22,9%	28,7%	32,7%	11,1%	24,4%	30,2%
<b>Procentowa poprawa w ramach punktacji pytania 21 i 22 SF-36 (N = 126 vs N = 123 vs N = 118 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 114 vs N = 104 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 240 vs N = 243 vs N = 242 w 24 tyg. vs N = 229 vs N = 234 vs N = 230 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 214 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)<sup>6@@@</sup></b>									

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie*	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)		
	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.	24 tydz.	48/52 tydz.^^^	100 tydz.
DISCOVER-1	19,3%	24,2%	bd.	19,6%	24,4%	bd.	9,3%	23,0%	bd.
DISCOVER-2	22,0%	26,6%	30,9%	23,7%	29,3%	33,2%	11,2%	24,4%	30,8%
<b>Procentowa poprawa w ocenie liczby stawów tkliwych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 112 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. vs N = 228 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 213 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)#####</b>									
DISCOVER-1	52,0%	70,0%	bd.	52,2%	73,6%	bd.	34,5%	64,2%	bd.
DISCOVER-2	52,9%	67,1%	73,1%	52,4%	67,9%	77,1% <sup>8</sup>	33,6%	65,5%	75,4%
<b>Procentowa poprawa w ocenie liczby stawów obrzękniętych (N = 127 vs N = 123 vs N = 118 w 24 tyg. i N = 124 vs N = 112 vs N = 103 w 52 tyg. w badaniu DISCOVER-1 oraz N = 240 vs N = 243 vs N = 243 w 24 tyg. vs N = 228 vs N = 234 vs N = 231 w 52 tyg. i N = 220 vs N = 224 vs N = 213 w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2)#####</b>									
DISCOVER-1	65,8%	84,5%	bd.	67,2%	86,0%	bd.	50,6%	77,6%	bd.
DISCOVER-2	68,0%	80,5%	84,0%	69,6%	81,7%	87,2%	52,4%	82,7%	86,0%

\* w celu zachowania spójności między prezentowanymi danymi informacjami z poszczególnych punktów czasowych analizowanych badań prezentowano z podobną dokładnością, korzystając, gdzie było to możliwe, z jednej publikacji (pełnotekstowej lub doniesień konferencyjnych);

\*\* w doniesieniu konferencyjnym *Mclnnes 2021a* podano również, że poprawa w składowych zdrowia fizycznego i psychicznego SF-36 obserwowana w 52 tyg. podczas leczenia GUS utrzymywała się do tyg. 100; badacze wskazali również, że w okresie od 52 do 100 tyg. obserwowano niskie wskaźniki progresji radiograficznej (mierzonej na podstawie punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS) wyniosły 0,75 dla grupy GUS 100 Q4W (n = 227) i 0,46 dla grupy GUS 100 Q8W (n = 232), a w grupie PBO → GUS 100 Q4W progresja ta wynosiła 1,12 w okresie 0-24 tyg., 0,51 w okresie 24-100 tyg. i 0,13 w okresie 52-100 tyg.;

\*\*\* badacze podali, że wśród pacjentów poddanych randomizacji do terapii GUS średnie zmiany w łącznej punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS były liczbowo niższe dla pacjentów osiągających odpowiedź kliniczną ocenianą za pomocą różnych punktów końcowych (ACR20/50/70, DAPSA LDA, PASDAS LDA, MDA i HAQ-DI < 0,5) w porównaniu do chorych, którzy takich odpowiedzi nie uzyskiwali;

\*\*\*\* najmniejsza wykrywalna różnica (SDC, z ang. *smallest detectable change*) w okresie 0-24 tyg. wyniosła 2,18, w okresie 24-52 tyg. 2,25, a w okresie 52-100 tyg. 2,28; badacze wskazali, że w okresie 52-100 tyg. wystąpiła mniejsza progresja radiologiczna niż w okresie 0-52 tyg. we wszystkich trzech analizowanych grupach;

# dane z publikacji *Mclnnes 2021a*/doniesienia konferencyjnego *Mease 2021b*;

## dane z publikacji *Rahman 2021*;

### dane z publikacji *McGonagle 2021*;

#### zaprezentowano dane odpowiednio dla okresu 0-24 tyg., 24-52 tyg. i 52-100 tyg.; w publikacji *Mclnnes 2021* podano następujące dane dla tych okresów: dla oceny erozji stawu – dla dawki GUS 100 Q4W odpowiednio 0,31 (SD: 1,88, N = 232), 0,39 (SD: 1,72, N = 229) i 0,70 (SD: 2,63, N = 229), dla dawki GUS 100 Q8W odpowiednio 0,57 (SD: 2,04, N = 238), 0,10 (SD: 1,42, N = 235) i 0,67 (SD: 2,71, N = 235), a dla PBO odpowiednio 0,75 (SD: 2,31, N = 231), 0,17 (SD: 1,28, N = 230) i 0,92 (SD: 2,50, N = 230); dla oceny zwięźnienia szpary stawowej – dla dawki GUS 100 Q4W odpowiednio 0,15 (SD: 0,97, N = 232), 0,23

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

- (SD: 1,09, N = 229) i 0,38 (SD: 1,63, N = 229), dla dawki GUS 100 Q8W odpowiednio 0,16 (SD: 0,78, N = 238), 0,13 (SD: 0,70, N = 235) i 0,29 (SD: 1,27, N = 235), a dla PBO odpowiednio 0,25 (SD: 1,14, N = 231), 0,07 (SD: 0,64, N = 230) i 0,33 (SD: 1,36, N = 230); dla łącznej punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS – dla dawki GUS 100 Q4W odpowiednio 0,46 (SD: 2,46, N = 232), 0,62 (SD: 2,53, N = 229) i 1,07 (SD: 3,84, N = 229), dla dawki GUS 100 Q8W odpowiednio 0,73 (SD: 2,50, N = 238), 0,23 (SD: 1,81, N = 235) i 0,97 (SD: 3,62, N = 235), a dla PBO odpowiednio 1,00 (SD: 3,19, N = 231), 0,25 (SD: 1,64, N = 230) i 1,25 (SD: 3,51, N = 230); z uwagi na zgodność wyników publikacji *Mclnnes 2021a* oraz doniesienia konferencyjnego *Mease 2021b*, jako główne w tabeli zdecydowano przedstawić wyniki tego doniesienia konferencyjnego;
- @ dane z publikacji *Mclnnes 2021a*;
- @@ dane z publikacji *Mease 2021*;
- @@@ dane z doniesienia konferencyjnego *Mease 2021a*;
- @@@@ w doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* podano inne liczebności grup w porównaniu do posteru do tego doniesienia – dla poszczególnych punktów końcowych, począwszy od nagłówka tabeli wyniosły one: N = 245 vs N = 248 vs N = 246, N = 86 vs N = 73 vs N = 99, N = 86 vs N = 73 vs N = 99, N = 245 vs N = 248 vs N = 246, N = 245 vs N = 248 vs N = 246 i N = 245 vs N = 248 vs N = 246; w tabeli jednak zaprezentowano informacje przedstawiono w posterze do tego doniesienia, przyjmując, że poster opublikowano później oraz z uwagi na fakt, że często postery zawierają informacje poprawione względem treści abstraktu;
- \$ dane odczytano z wykresu;
- \$\$ dane z dokumentu *EPAR 2020*;
- \$\$\$ dane z doniesienia konferencyjnego *Dutz 2020*;
- ^ 114 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 12 pacjentów, którzy otrzymali jedynie placebo przed zakończeniem leczenia zostali uwzględnieni jako chorzy bez odpowiedzi w 52 tyg.;
- ^^ wśród tych 246 pacjentów, 238 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 8 pacjentów otrzymało jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;
- ^^^ odpowiednio w badaniu *COSMOS* oraz próbach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- ^^^^ w publikacji *Coates 2021c* przedstawiono średnie zmiany poszczególnych składowych ACR, które wyniosły dla GUS 100 Q8W i PBO w 48 tyg. badania *COSMOS* odpowiednio: -6,8 i -5,9 dla oceny stawów obrzękniętych, -10,7 i -9,9 dla oceny stawów tkliwych, -2,7 i -2,1 dla oceny bólu przez pacjenta, -3,7 i -3,6 dla oceny aktywności choroby przez lekarza, -2,7 i -1,9 dla oceny aktywności choroby przez pacjenta, -0,4 i -0,3 dla oceny HAQ-DI oraz -0,4 i -0,5 dla oceny CRP (liczebność grup odpowiednio 189 i 51);
- & 71 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 6 pacjentów otrzymało jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;
- && 172 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 6 pacjentów otrzymało jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;
- &&& 47 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 8 pacjentów otrzymało jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;
- &&&& 95 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W z PBO (ocena odpowiedzi po 24 tyg.); 4 pacjentów otrzymało jedynie placebo przed zakończeniem leczenia;
- 1 badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą BASDAI była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi;
- 2 badacze zaznaczyli również, że poprawa dotycząca punktów końcowych związanych ze skalą ASDAS była podobna u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących jako leczenie współtowarzyszące metotreksat, jak i między chorymi HLA-B27-dodatnimi, jak i HLA-B27-ujemnymi;
- 3 w doniesieniu konferencyjnym *Mease 2020a* podano wartość -2,8;
- 4 dane z doniesienia konferencyjnego *Orbai 2021*;
- 5 w doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* podano, że zmiany te wyniosły odpowiednio dla 24 tyg.: -2,26 (SD: 2,57, N = 80), -2,54 (SD: 2,70, N = 65) i -1,13 (SD: 2,48, N = 92), dla 52 tyg.: -2,74 (SD: 2,63, N = 79), -2,67 (SD: 2,71, N = 64) i -2,65 (SD: 2,69, N = 88), a dla 100 tyg.: -3,11 (SD: 2,67, N = 76), -3,44 (SD: 2,71, N = 61) i -3,37 (SD: 2,66, N = 82);
- 6 dane z doniesienia konferencyjnego *Nash 2021*;
- 7 w doniesieniu konferencyjnym *Mease 2021a* podano, że w 52 i 100 tyg. zmiana wyniosła w grupie GUS 100 Q4W odpowiednio 2,7 i 3,3, a w grupie PBO → GUS 100 Q4W odpowiednio -2,9 i -3,0 – w tabeli jednak zaprezentowano informacje przedstawiono w posterze do tego doniesienia, przyjmując, że poster opublikowano później oraz z uwagi na fakt, że często postery zawierają informacje poprawione względem treści abstraktu;
- 8 w doniesieniu konferencyjnym *Nash 2021* podano wartość 77,3%;
- 9 dane z doniesienia konferencyjnego *Curtis 2021*;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

- 10 wśród pacjentów niezatrudnionych wyjściowo (38% analizowanej populacji), po roku stosowania GUS odnotowano około 10% zwiększenie grupy chorych pracujących; z kolei wśród pacjentów pracujących wyjściowo, zatrudnienie było relatywnie stabilne w okresie rocznej terapii GUS (> 88% pacjentów kontynuowało pracę w 52 tyg.); potencjalne roczne pośrednie oszczędności określono w 52 tyg. na 8520 euro w grupie GUS 100 Q4W i 9632 euro w grupie GUS 100 Q8W w porównaniu do 6668 euro w grupie PBO → GUS 100 Q4W;
- 11 dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);
- 12 na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano, że średnia zmiana (SD) dla 24 tyg. wyniosły odpowiednio -1,57 (1,045, N = 125), -1,49 (1,140, N = 122) i -0,84 (1,043, N = 114), a dla 52 tyg. -1,99 (1,062, N = 123), -2,03 (1,250, N = 112) i -1,84 (1,087, N = 103).
- 13 na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) podano, że średnia zmiana (SD) dla 24 tyg. wyniosły odpowiednio -0,3740 (0,45914, N = 125), -0,3374 (0,56967, N = 123) i -0,1217 (0,52442, N = 114), a dla 52 tyg. -0,4970 (0,47990, N = 124), -0,4364 (0,56400, N = 114) i -0,3642 (0,51084, N = 104).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 5.5 Bezpieczeństwo

### 5.5.1 Wyniki w okresie do 24 tyg.

We wszystkich analizowanych próbach ocenę bezpieczeństwa do 24 tyg. badania przeprowadzono wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią.

Pogrubiona czcionka w kolejnych tabelach oznacza wynik istotny statystycznie. W opisach pod tabelami uwzględniono jedynie dawkę GUS 100 Q8W, która ma się znaleźć w programie lekowym – informacje na temat dawki GUS 100 Q4W, która w charakterystyce analizowanego produktu leczniczego jest dopuszczona jako intensyfikacja leczenia w przypadku wysokiego ryzyka uszkodzenia stawów, przedstawiono w tabelach w celach poglądowych. Z tego względu nie zamieszczono też wyników zbiorczych dla obu dawek lub rezultatów, w których nie podano dla jakiej dokładnie dawki opisano dane zdarzenie niepożądane (z wyjątkiem opisowego przedstawienia wyników na temat wytworzenia przeciwciał przeciw GUS i parametrów laboratoryjnych, które dla prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* przedstawiono w dłuższym okresie obserwacji w większości na podstawie publikacji *Rahman 2021c*, gdzie zbiorczo zebrano dane z tych badań). W przypadku, kiedy były dostępne osobne dane dla prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, zrezygnowano z przedstawiania spulowanych danych – w razie ich braku (przynajmniej w jednym z tych badań) przedstawiano te ostatnie. Jeśli dla danego punktu końcowego dostępne były informacje na temat liczby i odsetka chorych z poszczególnych zdarzeniem, odstępowano od pokazywania danych prezentowanych na pacjento-lata, które zamieszczono w niektórych publikacjach – wyjątek stanowi długookresowa ocena obserwacji, w której zamieszczono oba rodzaje danych z uwagi na to, że w niektórych publikacjach zaprezentowano tylko dane przedstawione jako wartości na pacjento-lata (w przypadku, gdy w jednej publikacji dostępne były dane na pacjento-lata w formie liczby pacjentów ze zdarzeniem lub liczby zdarzeń, w niniejszym rozdziale zamieszczano te pierwsze). Natomiast, gdy dane prezentowane na pacjento-lata były jedynymi dostępnymi dla danego punktu końcowego, zamieszczano je w poniższym opisie bezpieczeństwa. Jeżeli informacje różniły się między treścią publikacji pełnotekstowych, a doniesień konferencyjnych, przedstawiano dane z tych pierwszych.

Metaanalizy danych z włączonych prób wykonywano tylko dla dawki GUS 100 Q8W – przeprowadzano je dla danych w populacjach ogólnych prób. Jeśli badacze podali, że w grupie GUS 100 Q8W i PBO nie odnotowano poszczególnych zdarzeń niepożądanych, odstępowano od liczenia wartości RR, jak i nie



uwzględniano takiego badania w wykonywanej metaanalizie danych, jeśli dla innych prób takie dane były dostępne. W przypadku, gdy dane z poszczególnych publikacji (pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) powtarzały się, starano się prezentować informacje jak najdokładniejsze.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 7 publikacji (*Deodhar 2020, Mease 2020, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021c, Ritchlin 2021 i Coates 2021c*) oraz 1 doniesienie konferencyjne (*Kavanaugh 2021*). Ponadto w celu odnalezienia nowych danych, nieprzedstawionych w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych, przeszukano dane ze strony *www.clinicaltrials.gov* oraz dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA. Ponieważ w rejestrze *www.clinicaltrials.gov* dane dotyczące bezpieczeństwa dla badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* przedstawiono tylko w podziale na ciężkie (*serious*) i nieciężkie AEs, odstąpiono od ich prezentacji. Na stronie tej nie odnaleziono także informacji o bezpieczeństwie dotyczących próby *COSMOS*. Z dokumentu *EPAR 2020* przedstawiono jedynie informacje dla 24 tyg. badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, gdyż po tym czasie dane zaprezentowano jako zbiorczy okres odcięcia danych, który był różny w obu próbach i nie zgadzał się ze sposobem prezentacji danych w rozdziale raportu podsumowującym ocenę bezpieczeństwa po 24 tyg.

### 5.5.1.1 Poszczególne kategorie AEs

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Tabela 70. Odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami AEs w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Jakiegokolwiek AEs w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> <sup>@</sup>	71/128 (55%)	68/127 (54%)	75/126 (60%)	0,93 (0,75; 1,15) p = 0,5136	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5130	0,90 (0,72; 1,12) p = 0,3383	-0,06 (-0,18; 0,06) p = 0,3364
<i>DISCOVER-2</i> <sup>@@</sup>	113/245 (46%)	114/248 (46%)	100/246 (41%)	1,13 (0,93; 1,39) p = 0,2222	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2205	1,13 (0,92; 1,38) p = 0,2341	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2324
<i>COSMOS</i>	nd.	80/189 (42,3%)	46/96 (47,9%)	-	-	0,88 (0,68; 1,15) p = 0,3623	-0,06 (-0,18; 0,07) p = 0,3703

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Ciężkie (serious) AEs w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	0/128 (0%)	4/127 (3%)**	5/126 (4%) <sup>^</sup>	0,09 (0,01; 1,60) p = 0,1010	<b>-0,04 (-0,08; 0,00)</b> p = <b>0,0355</b>	0,79 (0,22; 2,89) p = 0,7259	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7253
DISCOVER-2	8/245 (3%) <sup>^^</sup>	3/248 (1%) <sup>#</sup>	7/246 (3%) <sup>##</sup>	1,15 (0,42; 3,12) p = 0,7871	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7870	0,43 (0,11; 1,63) p = 0,2112	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1967
COSMOS	nd.	7/189 (3,7%) <sup>***</sup>	3/96 (3,1%) <sup>^^^</sup>	-	-	1,19 (0,31; 4,48) p = 0,8023	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7966
<b>AEs prowadzące do zakończenia leczenia w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	1/128 (1%) <sup>1</sup>	3/127 (2%) <sup>2</sup>	3/126 (2%) <sup>3</sup>	0,33 (0,03; 3,11) p = 0,3316	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,3068	0,99 (0,20; 4,82) p = 0,9922	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9922
DISCOVER-2	6/245 (2%) <sup>4</sup>	2/248 (1%) <sup>5</sup>	4/246 (2%) <sup>6</sup>	1,51 (0,43; 5,27) p = 0,5217	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5186	0,50 (0,09; 2,68) p = 0,4156	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4060
COSMOS	nd.	4/189 (2,1%) <sup>7</sup>	2/96 (2,1%) <sup>8</sup>	-	-	1,02 (0,19; 5,45) p = 0,9853	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9853
<b>Poważne (severe) AEs w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>@@@</sup>	2/373 (0,5%)	3/375 (0,8%)	6/372 (1,6%)	0,33 (0,07; 1,64) p = 0,1756	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1537	0,50 (0,12; 1,97) p = 0,3188	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3089

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* po 1 pacjencie z dysplazją szyjki macicy, niedrożnością jelit, szpiczakiem plazmocytowym i arytmii nadkomorowej;

\*\*\* po 1 pacjencie z zaburzeniem konwersji, depresją, zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej, wypadnięciem dysku międzybrowowego, radikulopatią lędźwiowo-krzyżową, zapaleniem płuc i rakiem prostaty;

<sup>^</sup> po 1 pacjencie z niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, ropniem kończyny, bólem i zakażeniem górnych dróg oddechowych;

<sup>^^</sup> po 1 pacjencie z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, zespołem niebieskiego palca, złamaniem kości udowej, grypowym zapaleniem płuc, udarem niedokrwiennym, złamaniem kończyn dolnych i zatruciem metalami, zapaleniem jajników i chorobą zwyrodnieniową;

<sup>^^^</sup> po 1 pacjencie z wypadnięciem dysku międzybrowowego, przepukliną pępkową i wymiotami;

@ autorzy podali, że wśród pacjentów otrzymujących GUS u podobnego odsetka chorych w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inhibitory TNF i którzy nie stosowali takiego leczenia, odnotowano AEs, odpowiednio 45/79 (57%) vs 94/176 (53%); nie zgłoszono żadnych AEs związanych z nieswoistym zapaleniem jelit; badacze podali, że nieprawidłowości hematologiczne stopnia 2 wg NCI-CTCAE były rzadkie i ogólnie podobnie między pacjentami z grup GUS i PBO;

@@ u chorych leczonych GUS nie stwierdzono AEs związanych z zapaleniem jelit, podczas gdy podejrzewano takie zdarzenie u 1 pacjenta z grupy PBO;

@@@ dane z dokumentu EPAR 2020;

# po 1 pacjencie ze złamaniem kostki, chorobą wieńcową i gorączką;

## po 1 pacjencie z rakiem jasnokomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby wywołanym przez izoniazyd, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzewanym), otyłością, przetoką pozabiegową, cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek i niestabilną dusznicą bolesną;

1 1 pacjent z niestrawnością, zapaleniem żołądka i przepukliną rozworu przełykowego;

2 po 1 pacjencie z zapaleniem oskrzeli, szpiczakiem plazmocytowym i pogorszeniem artropatii łuszcycowej;

3 1 pacjent z niewydolnością serca i 2 pacjentów z pogorszeniem łuszczy;cy;

4 po 1 pacjencie z ostrym zapaleniem wątroby typu B (*de novo*), alergicznym zapaleniem skóry, uszkodzeniem wątroby spowodowanym izoniazydem, udarem niedokrwiennym, zakażeniem rinowirusem, rumieniem, obrzękiem i ciepłem w miejscu wstrzyknięcia;

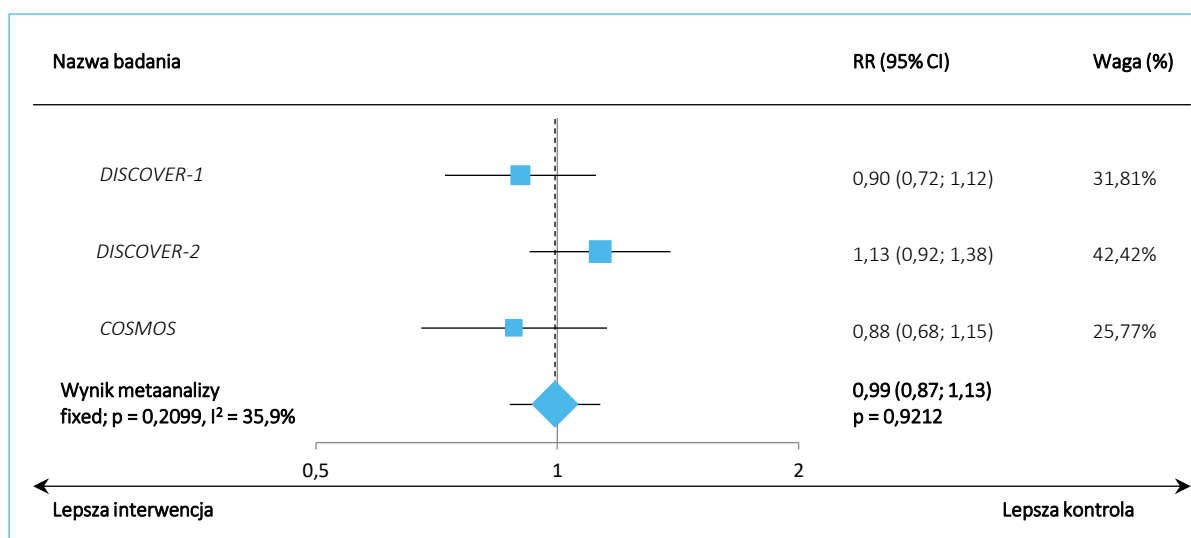
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszcycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

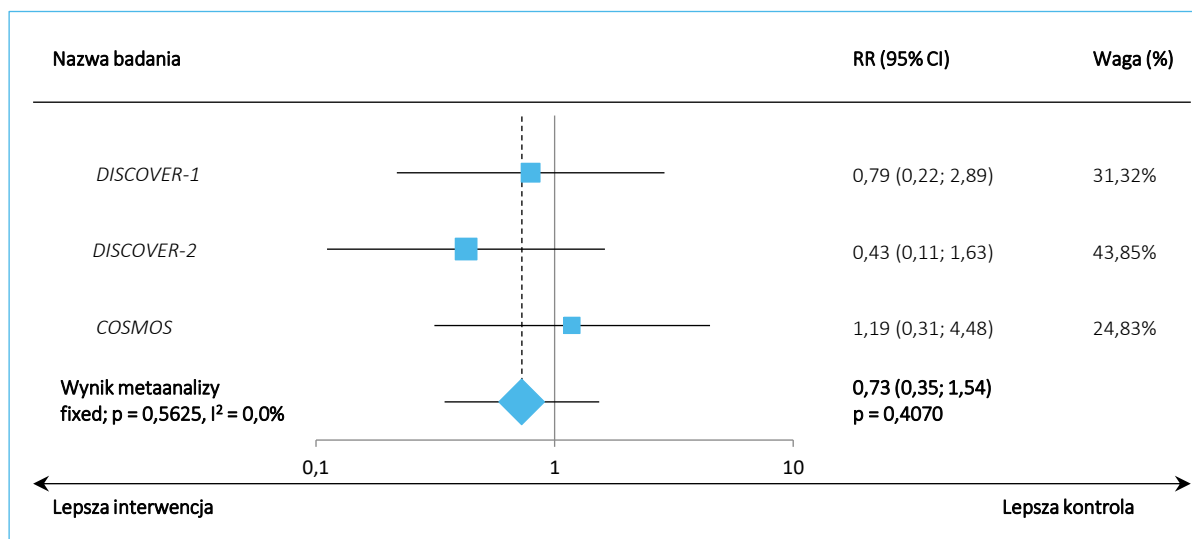
- 5 po 1 pacjencie z wysypką i czerniakiem złośliwym *in situ*;
- 6 po 1 pacjencie z rakiem jasnokomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby spowodowanym izoniazydem, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzewanym) i cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek;
- 7 po 1 pacjencie ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej, choroby grypopodobnej, raka prostaty i pokrzywki;
- 8 po 1 pacjencie z bólem stawów i wymiotami.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia między grupą GUS 100 Q8W a PBO. Wnioskowanie to potwierdziły metaanalizy uwzględnionych prób, których wyniki graficznie zaprezentowano poniżej.

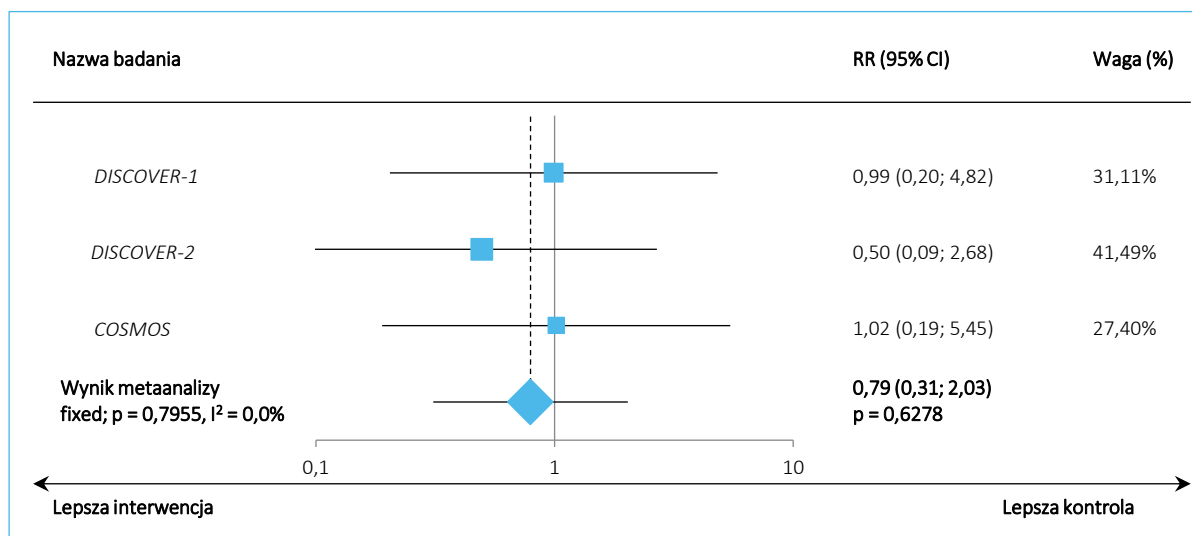
Wykres 87. Odsetek chorych z jakimikolwiek AEs w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Wykres 88. Odsetek chorych z ciężkimi (*serious*) AEs w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Wykres 89. Odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



### 5.5.1.2 Poszczególne AEs

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (w publikacjach do pierwszej próby przedstawiono AEs występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup, a w pozostałych u odpowiednio  $\geq 3\%$  i  $> 3\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup).

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 71. Odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami AEs w 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W</sub> vs PBO (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	5/128 (4%)	8/127 (6%)	3/126 (2%)	1,64 (0,40; 6,72) p = 0,4914	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4853	2,65 (0,72; 9,74) p = 0,1436	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1241
DISCOVER-2	25/245 (10%)	15/248 (6%)	11/246 (4%)	<b>2,28 (1,15; 4,53) p = 0,0185</b>	<b>0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 88) p = 0,0143</b>	1,35 (0,63; 2,89) p = 0,4346	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4320
COSMOS	nd.	5/189 (2,6%)	4/96 (4,2%)	-	-	0,63 (0,17; 2,31) p = 0,4906	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5174
<b>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	3/128 (2%)	9/127 (7%)	3/126 (2%)	0,98 (0,20; 4,79) p = 0,9844	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9844	2,98 (0,82; 10,74) p = 0,0957	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0759
DISCOVER-2	11/245 (4%)	14/248 (6%)	6/246 (2%)	1,84 (0,69; 4,90) p = 0,2218	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2135	2,31 (0,90; 5,92) p = 0,0801	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0693
COSMOS	nd.	10/189 (5,3%)	5/96 (5,5%)	-	-	1,02 (0,36; 2,89) p = 0,9764	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9764
<b>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	7/128 (5%)	16/127 (13%)	8/126 (6%)	0,86 (0,32; 2,30) p = 0,7662	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7661	1,98 (0,88; 4,47) p = 0,0982	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0877
DISCOVER-2	12/245 (5%)	10/248 (4%)	9/246 (4%)	1,34 (0,57; 3,12) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4973	1,10 (0,46; 2,67) p = 0,8291	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8290
COSMOS	nd.	10/189 (5,3%)	5/96 (5,5%)	-	-	1,02 (0,36; 2,89) p = 0,9764	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9764
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	11/128 (9%)	7/127 (6%)	8/126 (6%)	1,35 (0,56; 3,25) p = 0,4987	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4957	0,87 (0,32; 2,32) p = 0,7782	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7780
DISCOVER-2	12/245 (5%)	6/248 (2%)	8/246 (3%)	1,51 (0,63; 3,62) p = 0,3600	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3560	0,74 (0,26; 2,11) p = 0,5786	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5772
COSMOS	nd.	7/189 (3,7%)	3/96 (3,1%)	-	-	1,19 (0,31; 4,48) p = 0,8023	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7966

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zapalenie oskrzeli w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-2	10/245 (4%)	1/248 (< 1%)	3/246 (1%)	3,35 (0,93; 12,01) p = 0,0639	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> <b>p = 0,0476</b>	0,33 (0,03; 3,16) p = 0,3364	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3119
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	11/373 (2,9%)	6/375 (1,6%)	4/372 (1,1%)	2,74 (0,88; 8,54) p = 0,0816	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0679	1,49 (0,42; 5,23) p = 0,5355	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5322
<b>Poważne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	0/128 (0%)	0/127 (0%)	1/126 (1%)	0,33 (0,01; 7,98) p = 0,4938	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4721	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4968	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4730
DISCOVER-2	1^/245 (< 1%)	0/248 (0%)	0/246 (0%)	3,01 (0,12; 73,58) p = 0,4989	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4761	-	-
<b>Reakcje w miejscu iniekcji w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	1/128 (1%)	2/127 (2%)	0/126 (0%)	2,95 (0,12; 71,82) p = 0,5060	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4757	4,96 (0,24; 102,31) p = 0,2996	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2411
DISCOVER-2	3/245 (1%)	3/248 (1%)	1/246 (< 1%)	3,01 (0,32; 28,76) p = 0,3381	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3134	2,98 (0,31; 28,41) p = 0,3435	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3178
COSMOS	nd.	4/189 (2,1%)	1/96 (1,0%)	-	-	2,03 (0,23; 17,93) p = 0,5234	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4656
<b>Myśli samobójcze w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1	0/128 (0%)	1/127 (1%)	1/126 (1%)	0,33 (0,01; 7,98) p = 0,4938	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4721	0,99 (0,06; 15,69) p = 0,9955	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9955
DISCOVER-2	1/245 (< 1%)	0/248 (0%)	1/246 (< 1%)	1,00 (0,06; 15,96) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977	0,33 (0,01; 8,08) p = 0,4973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4757
<b>Wzrost kalprotektyny w kale w 24 tyg.</b>							
COSMOS	nd.	2/189 (1,1%)	3/96 (3,1%)	-	-	0,34 (0,06; 1,99) p = 0,2311	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2831
<b>Artropatia łuszczykowa w 24 tyg.</b>							
COSMOS	nd.	3/189 (1,6%)	4/96 (4,2%)	-	-	0,38 (0,09; 1,67) p = 0,2002	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2480

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Hiperglikemia w 24 tyg.</b>							
<i>COSMOS</i>	nd.	3/189 (1,6%)	5/96 (5,2%)	-	-	0,30 (0,07; 1,25) p = 0,0986	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1383
<b>Nadciśnienie w 24 tyg.</b>							
<i>COSMOS</i>	nd.	1/189 (0,5%)	3/96 (3,1%)	-	-	0,17 (0,02; 1,61) p = 0,1218	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1611
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	4/373 (1,1%)	6/375 (1,6%)	6/372 (1,6%)	0,66 (0,19; 2,34) p = 0,5245	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5215	0,99 (0,32; 3,05) p = 0,9888	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9888
<b>Entezopatie w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	13/373 (3,5%)	11/375 (2,8%)	13/372 (3,5%)	1,00 (0,47; 2,12) p = 0,9944	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9944	0,84 (0,38; 1,85) p = 0,6640	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6637
<b>Ból głowy w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	7/373 (1,9%)	8/375 (2,1%)	3/372 (0,8%)	2,33 (0,61; 8,93) p = 0,2184	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2036	2,65 (0,71; 9,89) p = 0,1483	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1310
<b>Neutropenia w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	1/373 (0,3%)	6/375 (1,6%)	3/372 (0,8%)	0,33 (0,03; 3,18) p = 0,3392	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3147	1,98 (0,50; 7,87) p = 0,3300	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3193
<b>Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	4/373 (1,1%)	3/375 (0,8%)	4/372 (1,1%)	1,00 (0,25; 3,96) p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9970	0,74 (0,17; 3,30) p = 0,6973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6964
<b>Hiperglikemia w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	3/373 (0,8%)	5/375 (1,3%)	4/372 (1,1%)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,7025	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7015	1,24 (0,34; 4,58) p = 0,7470	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7464
<b>Leukopenia w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^</i>	1/373 (0,3%)	6/375 (1,6%)	2/372 (0,5%)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5692	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5614	2,98 (0,60; 14,65) p = 0,1799	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1570

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zapalenie palców w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	7/373 (1,9%)	7/375 (1,9%)	12/372 (3,2%)	0,58 (0,23; 1,46) p = 0,2490	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2426	0,58 (0,23; 1,45) p = 0,2444	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2382
<b>Artropatia łuszczykowa w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	0/373 (0%)	4/375 (1,1%)	11/372 (3,0%)	<b>0,04 (0,00; 0,73)</b> p = <b>0,0296</b>	<b>-0,03 (-0,05; 0,01)</b> <b>NNT = 34 (22; 86)</b> p = <b>0,0012</b>	0,36 (0,12; 1,12) p = 0,0784	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0654
<b>Biegunka w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	4/373 (1,1%)	6/375 (1,6%)	3/372 (0,8%)	1,33 (0,30; 5,90) p = 0,7078	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7067	1,98 (0,50; 7,87) p = 0,3300	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3193
<b>Niedokrwistość w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	3/373 (0,8%)	7/375 (1,9%)	7/372 (1,9%)	0,43 (0,11; 1,64) p = 0,2154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2011	0,99 (0,35; 2,80) p = 0,9879	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9879
<b>Ból stawów w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	3/373 (0,8%)	3/375 (0,8%)	6/372 (1,6%)	0,50 (0,13; 1,98) p = 0,3225	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3123	0,50 (0,12; 1,97) p = 0,3188	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3089
<b>Rumień w miejscu iniekcji w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	2/373 (0,5%)	5/375 (1,3%)	0/372 (0%)	4,99 (0,24; 103,52) p = 0,2991	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2458	10,91 (0,61; 196,64) p = 0,1052	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> p = <b>0,0395</b>
<b>Hiperurykemia w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	5/373 (1,3%)	0/375 (0%)	0/372 (0%)	10,97 (0,61; 197,69) p = 0,1045	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> p = <b>0,0394</b>	-	-
<b>Zapalenie gardła w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	1/373 (0,3%)	4/375 (1,1%)	4/372 (1,1%)	0,25 (0,03; 2,22) p = 0,2131	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1771	0,99 (0,25; 3,94) p = 0,9909	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9909
<b>Ból jamy ustnej i gardła w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	2/373 (0,5%)	4/375 (1,1%)	1/372 (0,3%)	1,99 (0,18; 21,90) p = 0,5722	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5642	3,97 (0,45; 35,33) p = 0,2167	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1796

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zakażenie dróg moczowych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	0/373 (0%)	4/375 (1,1%)	1/372 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4996	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4773	3,97 (0,45; 35,33) p = 0,2167	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1796
<b>Nudności w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	5/373 (1,3%)	3/375 (0,8%)	3/372 (0,8%)	1,66 (0,40; 6,91) p = 0,4843	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4792	0,99 (0,20; 4,88) p = 0,9921	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9921
<b>Spadek liczby neutrofilów w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	6/373 (1,6%)	1/375 (0,3%)	0/372 (0%)	12,97 (0,73; 229,32) p = 0,0805	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0219</b>	2,98 (0,12; 72,82) p = 0,5038	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
<b>Gorączka w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	0/373 (0%)	5/375 (1,3%)	2/372 (0,5%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2975	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2454	2,48 (0,48; 12,70) p = 0,2758	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2579
<b>Zakażenie dróg oddechowych w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	4/373 (1,1%)	5/375 (1,3%)	1/372 (0,3%)	3,99 (0,45; 35,52) p = 0,2149	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1783	4,96 (0,58; 42,25) p = 0,1429	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1016
<b>Stłuszczenie wątroby w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	4/373 (1,1%)	0/375 (0%)	2/372 (0,5%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4236	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4138	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2959	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2449
<b>Łuszczyca w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	0/373 (0%)	1/375 (0,3%)	12/372 (3,2%)	<b>0,04 (0,00; 0,67)</b> <b>p = 0,0253</b>	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> <b>NNT = 31 (20; 74)</b> <b>p = 0,0007</b>	<b>0,08 (0,01; 0,63)</b> <b>p = 0,0163</b>	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> <b>NNT = 34 (21; 92)</b> <b>p = 0,0019</b>
<b>Limfopenia w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	0/373 (0%)	3/375 (0,8%)	4/372 (1,1%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1395	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0712	0,74 (0,17; 3,30) p = 0,6973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6964
<b>Ból w nadbrzuszu w 24 tyg.</b>							
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	1/373 (0,3%)	1/375 (0,3%)	4/372 (1,1%)	0,25 (0,03; 2,22) p = 0,2131	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1771	0,25 (0,03; 2,21) p = 0,2114	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1759

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zwiększenie masy ciała w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> <sup>^^</sup>	0/373 (0%)	4/375 (1,1%)	1/372 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4996	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4773	3,97 (0,45; 35,33) p = 0,2167	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1796

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

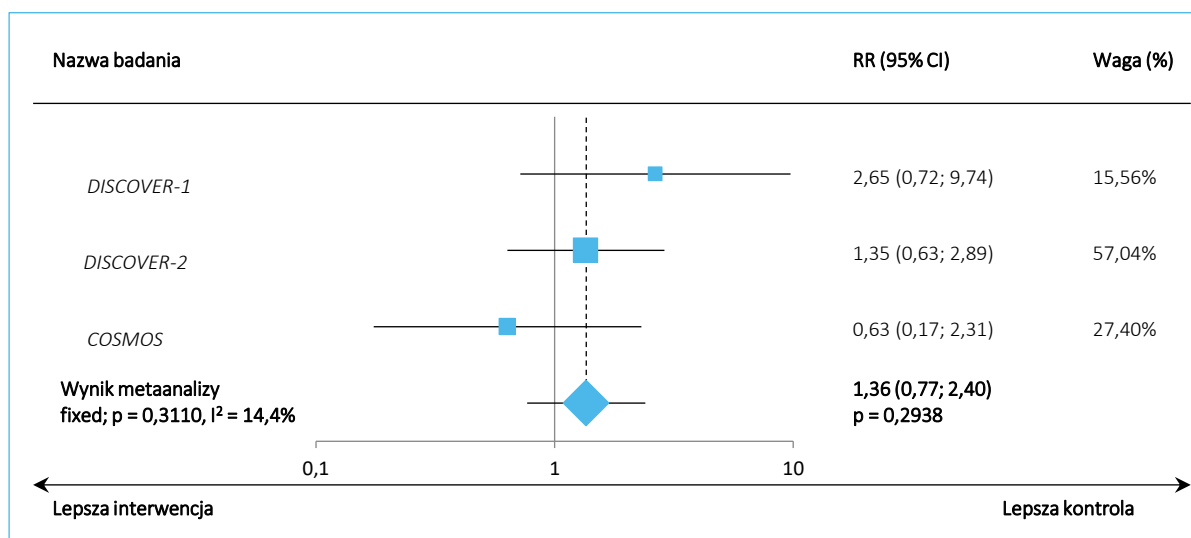
\*\* w publikacji *Rahman 2021c* podano, że był to przypadek niewydolności serca;

^ udar niedokrwienny u 58-letniej kobiety – wyzdrowiała, leczenie zostało zakończone;

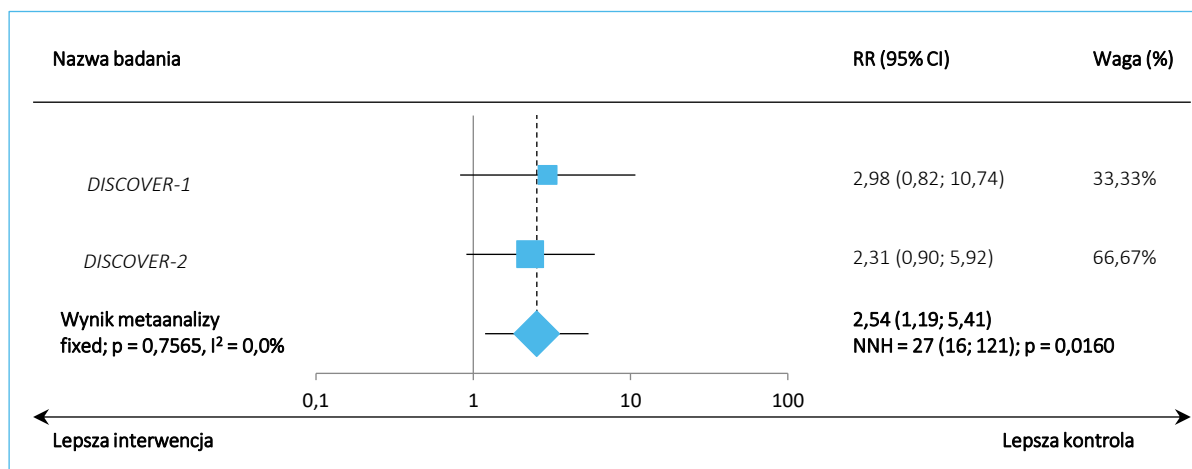
^^ dane z dokumentu *EPAR 2020* – wskazano w nim, że większość obserwowanych AEs miała łagodne nasilenie; ponadto podano, że nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia na nowo lub zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W większości z analizowanych poszczególnych AEs nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania między GUS 100 Q8W a PBO w danym badaniu. Obserwacje te potwierdziły przeprowadzone metaanalizy, których wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej. Tylko w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej przeprowadzone obliczenia wykazały, że ryzyko jej wystąpienia było znacznie częstsze podczas terapii GUS 100 Q8W, RR = 2,54 (95% CI: 1,19; 5,41), p = 0,0160, NNH = 27 (95% CI: 16; 121), natomiast w przypadku łuszczycy ryzyko okazało się istotnie mniejsze podczas takiego leczenia, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,0163, NNT = 34 (95% CI: 21; 92).

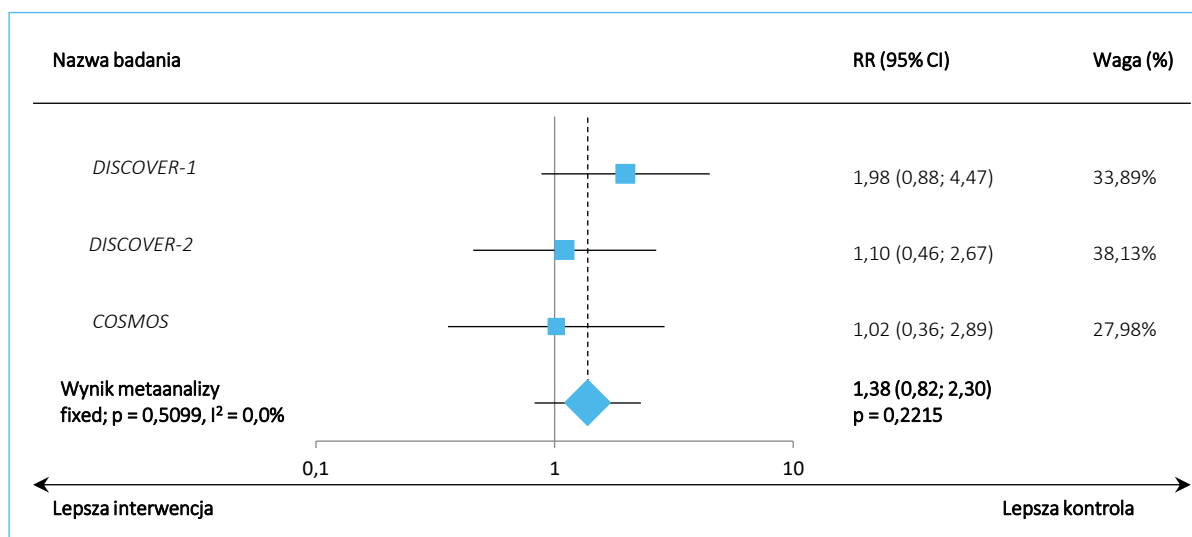
Wykres 90. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



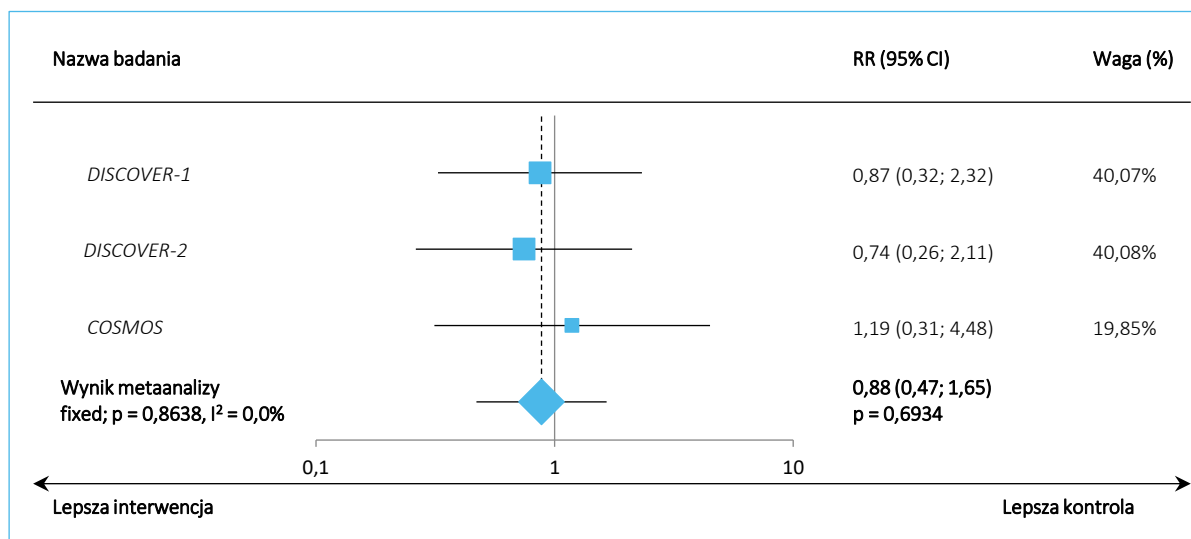
Wykres 91. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (GUS 100 Q8W).



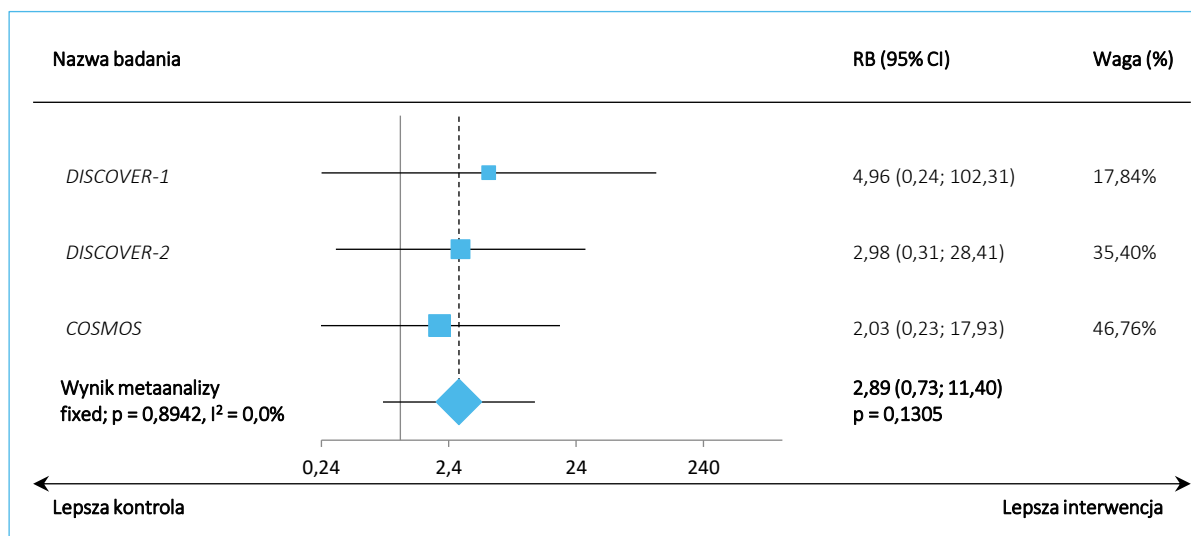
Wykres 92. Odsetek chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i gardła w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



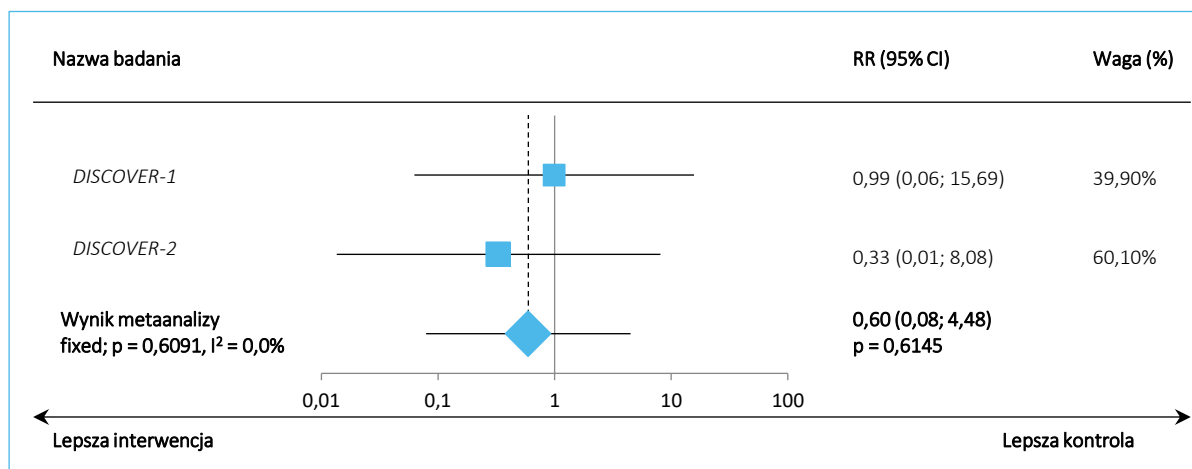
Wykres 93. Odsetek chorych z zakażeniem górnych dróg oddechowych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



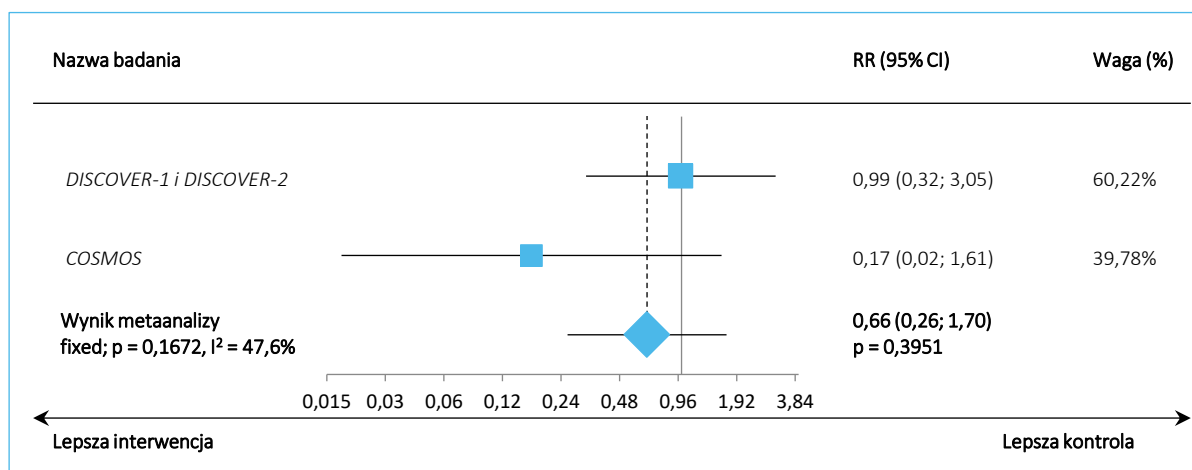
Wykres 94. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu iniekcji w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Wykres 95. Odsetek chorych z myślami samobójczymi w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (GUS 100 Q8W).



Wykres 96. Odsetek chorych z nadciśnieniem w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Kavanaugh 2021* podano, że zastosowanie u pacjentów guselkumabu przez rok prowadziło do zwiększenia stężenia hemoglobiny oraz zmniejszało częstość występowania niedokrwistości – OR GUS 100 Q8W vs PBO dla oceny odsetka chorych z niedokrwistością w 24 tyg. dla kobiet wyniósł 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92), a dla mężczyzn 0,38 (95% CI: 0,17; 0,85). Jej ustąpienie po zastosowaniu GUS było związane z poprawą stanu klinicznego w porównaniu do pacjentów, u których utrzymywała się wyjściowa niedokrwistość – dotyczyło to liczbowego zmniejszenia: średniej liczby stawów obrzękniętych (odpowiednio 4,8 [SD: 6,76] vs 6,2 [SD: 8,01]), średniej liczby stawów tkliwych (odpowiednio 10,7 [SD: 11,07] vs 12,5 [SD: 11,89]), ogólnoustrojowego zapalenia w postaci stężenia CRP

(odpowiednio 0,8 [SD: 0,92] vs 2,3 [SD: 2.73]) oraz zmęczenia ocenianego za pomocą skali FACIT-F (odpowiednio 37,4 [SD: 10,60]) vs 33,0 [SD: 10,45]).

### 5.5.1.3 Nowotwory

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono nowotwory w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Tabela 72. Odsetek pacjentów z nowotworami w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Nowotwory w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> <sup>***</sup>	0/128 (0%)	1 <sup>^</sup> /127 (1%)	0/126 (0%)	-	-	2,98 (0,12; 72,38) p = 0,5029	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4748
<i>DISCOVER-2</i> <sup>^^***</sup>	0/245 (%)	1/248 (< 1%)	1/246 (< 1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5020	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4770	0,99 (0,06; 15,77) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
<i>COSMOS</i>	nd.	1 <sup>**</sup> /189 (0,5%)	0/96 (0%)	-	-	1,53 (0,06; 37,25) p = 0,7935	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5854

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

\*\* gruczolakorak gruczołu krokowego;

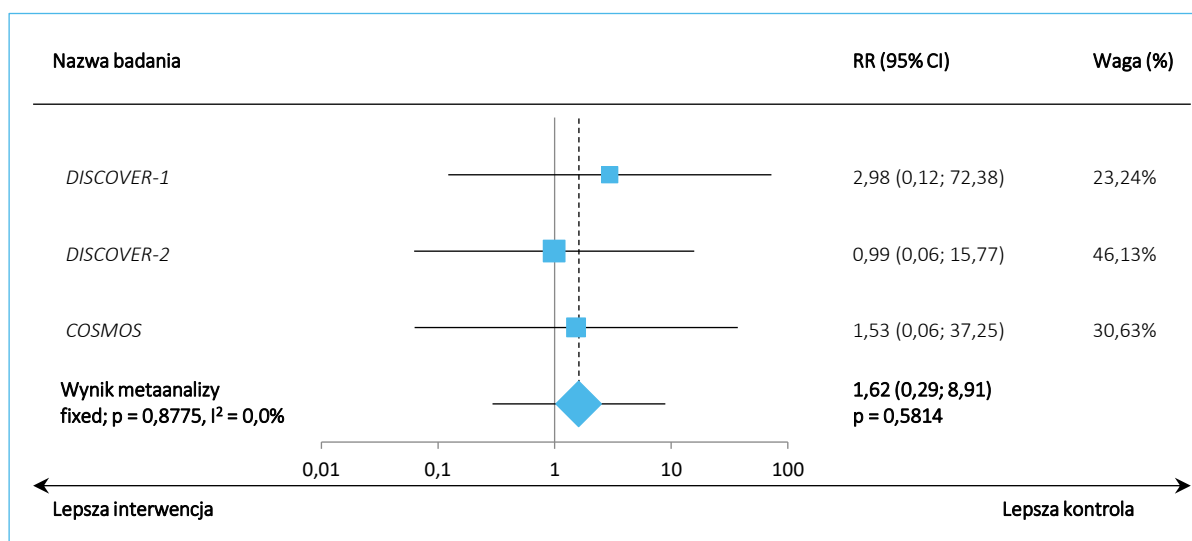
\*\*\* w publikacji *Rahman 2021c* podano, że dla danych łącznych prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* do 24 tyg. nowotwory odnotowano u 4 pacjentów – poza wymienionymi w publikacjach *Deodhar 2020* i *Mease 2020* wykazano dodatkowo, że u pacjenta, który przeszedł w 24 tyg. z PBO na leczenie GUS 100 Q4W odnotowano raka płaskonabłonkowego skóry i czerniaka (oba były zgłoszone w 36 tyg., choć badacze zaznaczyli jednocześnie, że po 24 tyg. nie obserwowano nowych przypadków nowotworów);

<sup>^</sup> szpiczak plazmocytowy zgłoszony u 73-letniej kobiety 15 dni po pierwszej dawce GUS 100 Q8W – nieuznane za związane z prowadzoną terapią;

<sup>^^</sup> czerniak *in situ* w grupie GUS 100 Q8W i rak jasnokomórkowy nerki w grupie PBO.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości pojawienia się nowotworów między grupą GUS 100 Q8W i placebo, tak w poszczególnych próbach, jak i w oparciu o metaanalizę, które wyniki przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 97. Odsetek chorych z nowotworami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



#### 5.5.1.4 Zakażenia

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono zakażenia i ciężkie zakażenia w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Tabela 73. Odsetek pacjentów z zakażeniami w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Jakiegokolwiek zakażenia w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> *##	31/128 (28%)	33/127 (26%)	32/126 (25%)	0,95 (0,62; 1,46) p = 0,8279	-0,01 (-0,12; 0,09) p = 0,8279	1,02 (0,67; 1,56) p = 0,9149	0,01 (-0,10; 0,11) p = 0,9148
<i>DISCOVER-2</i> #	49/245 (20%)	40/248 (16%)	45/246 (18%)	1,09 (0,76; 1,57) p = 0,6309	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6306	0,88 (0,60; 1,30) p = 0,5245	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,5240
<i>COSMOS</i> ###	nd.	40/189 (21,2%)	19/96 (19,8%)	-	-	1,07 (0,66; 1,74) p = 0,7876	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7852
<b>Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i>	0/128 (0%)	0/127 (0%)	2 <sup>^</sup> /126 (2%)	0,20 (0,01; 4,06) p = 0,2926	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2392	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2949	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2398

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
DISCOVER-2 <sup>^^</sup>	3/245 (1%)	1/248 (< 1%)	1/246 (< 1%)	3,01 (0,32; 28,76) p = 0,3381	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3134	0,99 (0,06; 15,77) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
COSMOS <sup>***</sup>	nd.	1/189 (0,5%)	0/96 (0%)	-	-	1,53 (0,06; 37,25) p = 0,7935	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5854

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* nie stwierdzono zakażeń oportunistycznych ani przypadków aktywnej gruźlicy; 1 chory, który otrzymywał GUS 100 Q4W, zgłosił grzybicze zakażenie skóry;

\*\*\* pozaszpitalne zapalenie płuc w 12 tyg. – pacjent był hospitalizowany z tego powodu, po wyzdrowieniu po podaniu antybiotyku wznowiono leczenie GUS; w badaniu nie odnotowano zakażeń oportunistycznych i przypadków aktywnej gruźlicy;

# w publikacji *Rahman 2021c* podano, że w tym okresie najczęstszymi zakażeniami były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie oskrzeli;

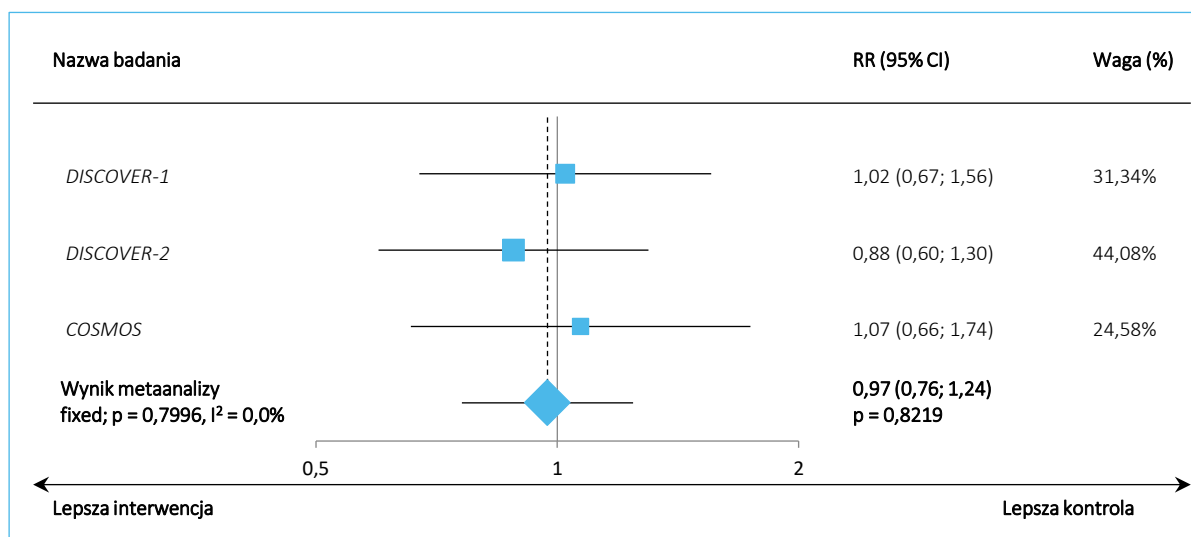
## nie stwierdzono zakażeń oportunistycznych ani przypadków aktywnej gruźlicy;

^ ropień kończyny i zakażenie górnych dróg oddechowych;

^^ w grupie GUS 100 Q4W ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B (*de novo*), grypowe zapalenie płuc i zapalenie jajników, w grupie GUS 100 Q8W gorączka, prawdopodobnie pochodzenia moczowego, a w grupie PBO przetoka operacyjna; w badaniu nie stwierdzono zakażeń *Candida* lub oportunistycznych, a także przypadków aktywnej gruźlicy.

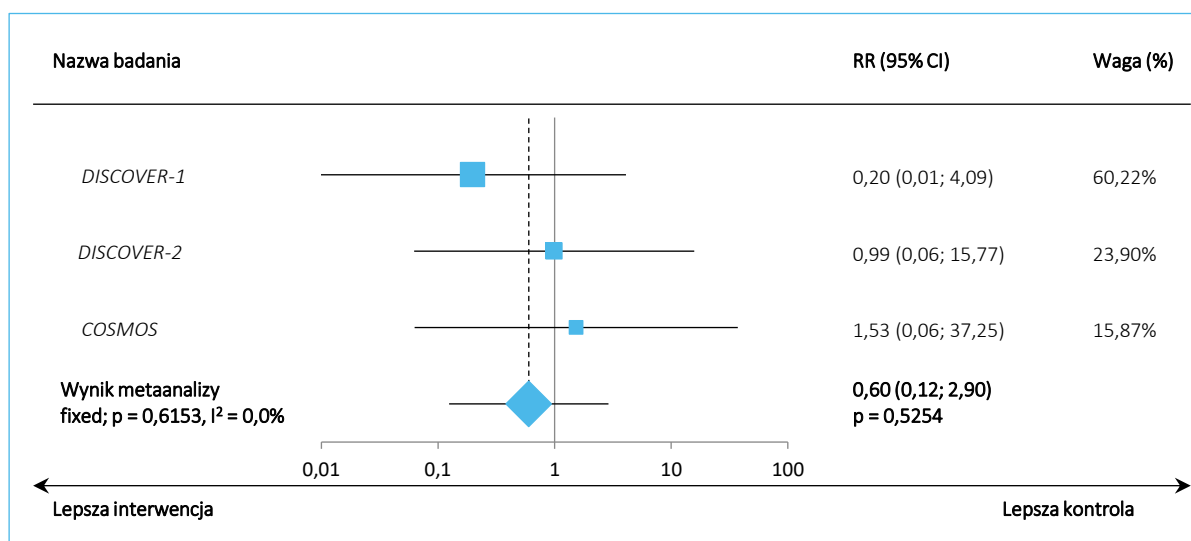
Ani w przypadku poszczególnych badań, jak i wykonanych metaanaliz danych z nich pochodzących nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania zakażeń i ciężkich zakażeń. Graficznie wyniki wykonanych metaanaliz prezentują poniższe wykresy.

Wykres 98. Odsetek chorych z zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (GUS 100 Q8W).





Wykres 99. Odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



### 5.5.1.5 Wytworzenie przeciwciał przeciw GUS

W publikacjach *Deodhar 2020* i *Mease 2020* odnaleziono też informacje na temat częstości wytwarzania przeciwciał przeciwko GUS w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* – odnotowano je odpowiednio u 1% i 2% chorych w grupie GUS 100 Q8W tych prób.

Tabela 74. Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciw GUS w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (*Deodhar 2020* i *Mease 2020*).

Badanie	GUS 100 Q4W		GUS 100 Q8W	
	n (%)		n (%)	
<i>DISCOVER-1</i>	4/128 (3%)		1/126 (1%)	
<i>DISCOVER-2</i>	5/243 (2%)		5/247 (2%)	

### 5.5.1.6 Ocena parametrów laboratoryjnych

W próbie *DISCOVER-1* badacze podali, że hematologiczne AEs w 2 stopniu nasilenia były rzadkie i miały podobny charakter zarówno u pacjentów leczonych GUS, jak i tych z grupy placebo. Nieprawidłowości wynikające ze spadku liczby neutrofilów były przemijające i odwracalne, ustępowały samoistnie bez leczenia, a także nie były związane z zakażeniami i nie powodowały przerwania prowadzonej terapii. Żadne hematologiczne zdarzenie niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia GUS. Odsetki chorych

ze zwiększoną aktywnością AST i ALT były większe w grupach GUS niż grupie PBO bez względu na stosowaną dawkę. Te zdarzenia były przemijające i żadne nie spowodowało zakończenia prowadzonej terapii.

W próbie *DISCOVER-2* przedstawiono, że neutropenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia występująca u 2 pacjentów nie była związana z zakażeniami i nie doprowadziła do zakończenia leczenia. Badacze wskazali, że nie odnotowano żadnych innych hematologicznych AEs w stopniu  $\geq 3$  podczas terapii GUS, z wyjątkiem jednego przypadku niedokrwistości u pacjenta z grupy GUS 100 Q8W. Podali także, że odsetek pacjentów ze zwiększoną aktywności ALT i AST był większy podczas terapii GUS niż w przypadku grupy placebo, ale zdarzenia te skutkowały przerwaniem leczenia tylko u jednego pacjenta z grupy PBO i żadnego chorego z grupy GUS 100 Q8W.

Z kolei podsumowanie oceny parametrów laboratoryjnych dla badania *COSMOS* zostało przedstawione w rozdziale dotyczącym długookresowej oceny bezpieczeństwa, gdyż badacze zebrali informacje na ten temat do 56 tyg. badania.

### 5.5.1.7 Zgony

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka zgonów w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*. W dwóch ostatnich próbach nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w pierwszej wystąpił on jedynie w grupie placebo – doprowadziła do niego niewydolność serca 166 dni po pierwszej dawce PBO (chory nie otrzymał GUS).

Tabela 75. Odsetek pacjentów z nowotworami w 24 tyg.; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (*Deodhar 2020*, *Mease 2020* i *Coates 2021c*).

Badanie	GUS 100 Q4W	GUS 100 Q8W	PBO	RR <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q4W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RR <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*	RD <sub>GUS 100 Q8W vs PBO</sub> (95% CI), p*
	n (%)						
<b>Zgony w 24 tyg.</b>							
<i>DISCOVER-1</i> **	0/128 (0%)	0/127 (0%)	1/126 (1%) <sup>^^</sup>	0,33 (0,01; 7,98) p = 0,4938	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4721	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4968	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4730
<i>DISCOVER-2</i> **	0/245 (0%)	0/248 (0%)	0/246 (0%)	-	-	-	-
<i>COSMOS</i>	nd.	0/189 (0%)	0/96 (0%)	-	-	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w publikacji *Rahman 2021c* podano, że do 24 tyg. w grupie PBO obu badań stwierdzono dwa zgony – z powodu zapalenia płuc i niewydolności serca;

<sup>^</sup> niewydolność serca 166 dni po pierwszej dawce PBO (chory nie otrzymał GUS);

<sup>^^</sup> w dokumencie *EPAR 2020* podano, że w grupie placebo danych spulowanych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* u 2 chorych (0,5% z 372) odnotowano zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zgonu pacjenta.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 5.5.2 Wyniki po 24 tyg.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa po 24 tyg. W publikacji *Rahman 2021c*, przedstawiającej te wyniki, podano, że częstość zdarzeń dopasowana w czasie (*time-adjusted*) utrzymywała się na tym samym poziomie do 1 roku obserwacji oraz, że ogółem częstość AEs pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie GUS 100 Q4W w 24 tyg. była porównywalna z tą, jaką odnotowywano u chorych leczonych GUS od początku badania. Podobne wnioskowanie dotyczyło też najdłuższego okresu oceny bezpieczeństwa z badania *DISCOVER-2*. Z kolei autorzy publikacji przedstawiającej ocenę bezpieczeństwa w badaniu *COSMOS* wskazali, że profil bezpieczeństwa stosowania guselkumabu był w dłuższym okresie obserwacji podobny do tego, odnotowanego do 24 tyg.

Dodatkowo w publikacji *Rahman 2021c* podano informacje na temat oceny parametrów laboratoryjnych w dłuższym okresie obserwacji prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*. Obserwacje 1-roczone odnośnie zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych były podobne do wyników odnotowanych w 24 tyg. – większość była w 1 stopniu nasilenia. U żadnego z pacjentów otrzymujących GUS nie odnotowano zwiększenia aktywności AST i ALT w stopniu 4. Większość obserwowanych takich AEs był w stopniu 2 lub 3, ale miały one charakter przejściowy, nie prowadziły do przerwania prowadzonej terapii, jak i żadne z nich nie było związane ze wzrostem stężenia bilirubiny  $> 2 \times$  GGN. U większości pacjentów z takim zdarzeniami dodatkowo obserwowano np. otyłość, spożywanie alkoholu czy leczenie gruźlicy utajonej. W rocznym okresie obserwacji zwiększenie aktywności AST lub ALT w stopniu  $\geq 1$  nasilenia było nieco częstsze u pacjentów stosujących wyjściowo MTX (dla GUS 100 Q8W odpowiednio 39,0% i 27,1%) w porównaniu do chorych bez takiej terapii (dla GUS 100 Q8W odpowiednio 32,5% i 25,3%). Spadek liczby neutrofilów był nieco częstszy podczas terapii GUS w porównaniu do grupy PBO, ale większość z nich występowała w 1 stopniu nasilenia i była odwracalna oraz nie prowadziła do przerwania prowadzonej terapii (tylko u 1 pacjenta była związana z zakażeniem – łagodnym zapaleniem śluzówki nosa i gardła). We wspomnianej publikacji podano także, że przeciwciała przeciwko GUS odnotowano u 4,5% (49/1094) pacjentów otrzymujących guselkumab do 52 tyg. analizowanych prób. Nie stwierdzono związku między wystąpieniem takich przeciwciał, a pojawieniem się reakcji w miejscu iniekcji, choć zaznaczono, że może to wynikać z małej liczby pacjentów, u których odnotowano przeciwciała przeciwko GUS. Spośród tych 49 chorych, u 5 (10,2%) pacjentów stwierdzono przeciwciała neutralizujące.

Ponadto w publikacji *McInnes 2021a* zaprezentowano dane na temat zmian parametrów laboratoryjnych oraz oceny immunogenności do 112 tyg. obserwacji badania *DISCOVER-2*. Podano, że 53 (7,3%) chorych wytworzyło przeciwciała przeciwko GUS, z czego 3 (5,7%) miało przeciwciała neutralizujące. Natomiast spadek liczby neutrofilów w 2 lub 3 stopniu nasilenia odnotowano u około 4% i 0,7% pacjentów i ogólnie zdarzenia te były przejściowe i ustępowały samoistnie, bez konieczności przerywania prowadzonej terapii. Do 112 tyg. opisywanej próby zwiększenie aktywności ALT i AST w stopniu 2 lub 3 występowało u około 5% chorych leczonych GUS. Nie stwierdzono żadnego przypadku takiego zdarzenia w 4 stopniu nasilenia. Większość takich przypadków była przejściowa i ustępowała samoistnie, bez konieczności przerywania leczenia GUS. Wzrost stężenia bilirubiny u pacjentów leczonych guselkumabem występował jedynie w 1 lub 2 stopniu nasilenia (odpowiednio 6,3% i 1,8% chorych). W 112 tyg. badania zwiększenie aktywności ALT i AST wystąpiło odpowiednio u 48% i 34% pacjentów otrzymujących jednocześnie MTX i u odpowiednio 40% i 31% chorych bez takiej terapii wyjściowo.

Z kolei w badaniu *COSMOS* badacze podsumowali ocenę parametrów laboratoryjnych do 56 tyg. obserwacji – wykazano, że spadek liczby neutrofilii i białych krwinek był niezbyt częsty. Żadne hematologiczne AEs nie zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane ani nie doprowadziło do przerywania prowadzonego leczenia i wszystkie występowały w maksymalnie 2 stopniu nasilenia. Z kolei zwiększona aktywność ALT i AST występowała w maksymalnie 1 stopniu nasilenia. U dwóch pacjentów zwiększona aktywność ALT została zgłoszona jako ciężkie AE. Jak podali autorzy publikacji zwiększona aktywność ALT i AST wystąpiła odpowiednio u 37% i 28% chorych otrzymujących jednocześnie MTX i odpowiednio u 28% i 24% chorych, którzy nie otrzymywali jednocześnie takiej terapii.

Tabela 76. Wyniki bezpieczeństwa po 24 tyg.; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2 i COSMOS (Deodhar 2020, Mease 2020, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021c, Ritchlin 2021 i Coates 2021c).

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@&amp;&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Jakiegokolwiek AEs</b>												
DI- SCOVER-1 (n/N [%]; czę- stość/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)*****	71/128 (55,5%); bd.	89/128 (69,5%); 129,0 (103,6; 158,8)/69	nd.	68/127 (53,5%); bd.	87/127 (68,5%); 121,9 (97,6; 150,4)/71	bd.	nd.	76/126 (60,3%); 201,4 (158,7; 252,1)/38	55/114 (48,2%); 104,3 (78,6; 135,7)/53		bd.	nd.
DI- SCOVER-2 (n/N [%]; liczba zda- rzeń/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji) <sup>@&amp;&amp;&amp;</sup>	113/245 (46%); bd.	152/245 (62,0%); 108,66 (92,07; 127,37) <sup>&amp;&amp;/140</sup>	172/245 (70%); 121,2 (111,7; 131,2)/225	114/248 (46%); bd.	155/248 (62,5%); 110,40 (93,70; 129,21) &&/140	bd.	178/248 (72%); 158,0 (147,3; 169,3)/224	100/246 (40,7%); 116,95 (95,16; 142,25) <sup>&amp;&amp;/86</sup>	87/238 (36,6%); 84,94 (68,03; 104,77 <sup>&amp;&amp;</sup> )/102		bd.	126/238 (53%); 110,7 (100,5; 121,8)/24 0

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
DI-SCOVER-1 i DI-SCOVER-2 (liczba pacjentów ze zdarzeniem/100 pacjentolat (95% CI)/łączną liczbę pacjentolat obserwacji)	153,7 (132,3; 177,7)/119	115,4 (101,3; 130,9)	nd.	147,7 (127,0; 170,7)/123	114,3 (100,3; 129,6)/212	nd.	nd.	142,8 (122,5; 165,6)/123	91,5 (77,1; 107,9)/155	bd.	bd.	nd.
COSMOS (n/N [%]; liczba zdarzeń [95% CI]/100 pacjentolat)		nd.		80/189 (42,3%); 292,2 (198,6; 263,2)	bd.	53/174 (30,5%); 81,8 (65,6; 100,8)	nd.	46/96 (47,9%); 369,8 (302,2; 448,1)	bd.	21/45 (46,7%); 127,5 (91,9; 172,4)	20/45 (44,4%); 143,3 (101,9; 195,9)	nd.
<b>Ciężkie (serious) AEs</b>												
DI-SCOVER-1 (n/N [%];	0/128 (0%); bd.	4/128 (3,1%); 2,8 (0,8; 7,1)/144	nd.	4/127 (3,1%); bd.	8/127 (6,3%); 5,9 (2,5; 11,6)/136	bd.	nd.	5/126 (4,0%); 8,8 (2,8; 20,5)/57	4/114 (3,5%); 5,3 (1,4; 13,6)/75	bd.	bd.	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
częstość/100 pacjentolat (95% CI)/łączną liczbę pacjentolat obserwacji)												
DI-SCOVER-2 (n/N [%]; liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)/łączną liczbę pacjentolat obserwacji)	8/245 (3%); bd.	11/245 (4,5%); 4,72 (2,36; 8,45) <sup>&amp;&amp;</sup> /233	22/245 (9%); 5,2 (3,4; 7,6)/476	3/248 (1%); bd.	10/248 (4,0%); 4,20 (2,02; 7,73) <sup>&amp;&amp;</sup> /238	bd.	22/248 (9%); 6,1 (4,1; 8,7)/487	7/246 (2,8%); 6,19 (2,49; 12,76) <sup>&amp;&amp;</sup> /113	10/238 (4,2%); 8,04 (3,86; 14,79) <sup>&amp;&amp;</sup> /124		bd.	16/238 (7%); 6,0 (3,8; 9,0)/368
DI-SCOVER-1 i DI-SCOVER-2 (liczba pacjentów ze zdarzeniem/100	4,7 (2,0; 9,3)/170	4,0 (2,2; 6,6)/377	nd.	4,1 (1,6; 8,4)/171	4,8 (2,9; 7,6)/374	bd.	nd.	7,1 (3,7; 12,3)/170	7,0 (3,8; 11,8)/200		bd.	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)												
COSMOS (n/N [%]; liczba zdarzeń [95% CI]/100 pacjento- lat)		nd.	7/189 (3,7%); 8,0 (3,2; 16,5)		bd.	5**/174 (2,9%); 4,7 (1,5; 10,8)	nd.	3/96 (3,1%); 10,7 (2,2; 31,2)	bd.	2#/45 (4,4%); 6,1 (0,7; 21,9)	2##/45 (4,4%); 7,4 (0,9; 26,5)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Zakażenia</b>												
DI- SCOVER-1 (n/N [%]; czę- stość/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	31/128 (24,2%); bd.	49/128 (38,3%); 44,6 (33,0; 59,0)/110	nd.	33/127 (26,0%); bd.	54/127 (42,5%); 51,7 (38,8; 67,4)/104	bd.	nd.	32/126 (25,4%); 63,6 (43,5; 89,8)/50	30/114 (26,3%); 45,4 (30,6; 64,8)/66		bd.	nd.
DI- SCOVER-2 (n/N [%]; liczba zda- rzeń/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	49/245 (20%); bd.	67/245 (27,3%); 34,09 (26,42; 43,29) <sup>&amp;&amp;/197</sup>	82/245 (34%); 35,8 (30,8; 41,5)/378	40/248 (16%); bd.	71/248 (28,6%); 34,89 (27,25; 44,01) &&/204	bd.	94/248 (38%); 40,5 (35,1; 46,4)/381	45/246 (18,3%); 43,25 (31,55; 57,88) &&/104	41/238 (17,2%); 35,47 (25,45; 48,11) <sup>&amp;&amp;/116</sup>		bd.	61/238 (26%); 34,9 (29,3; 41,4)/315

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
DI- SCOVER-1 i DI- SCOVER-2 (liczba pa- cjentów ze zdarze- niem/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	52,4 (41,6; 65,2)/153	37,9 (31,3; 45,4)/306	nd.	46,6 (36,5; 58,6)/157	40,6 (33,8; 48,4)/308	nd.	nd.	49,9 (39,4; 62,4)/154	39,1 (30,5; 49,3)/182	bd.	bd.	nd.
COSMOS (n/N [%]; liczba zdarzeń [95% CI]/100 pacjento- lat)		nd.		40/189 (21,2%); 63,9 (48,2; 82,9)	bd.	16/174 (9,2%); 19,5 (12,1; 29,8)	nd.	19/96 (19,8%); 99,6 (66,2; 143,9)	bd.	7/45 (15,6%); 30,4 (14,6; 55,9)	6/45 (13,3%); 29,4 (12,7; 57,9)	nd.
<b>Ciężkie zakażenia</b>												
DI- SCOVER-1 (n/N [%];	0/128 (0%); bd.	0/128 (0%); 0,0 (0,0; 2,0)/146	nd.	0/127 (%); bd.	2 <sup>6</sup> /127 (1,6%); 1,4 (0,2; 5,1)/141	bd.	nd.	2 <sup>4</sup> /126 (1,6%); 3,5 (0,4; 12,6)/58	2 <sup>5</sup> /114 (1,8%); 2,6 (0,3; 9,5)/76	bd.	bd.	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
częstość/100 pacjentolat (95% CI)/łączną liczbę pacjentolat obserwacji) <sup>@@</sup>												
DI-SCOVER-2 (n/N [%]; liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)/łączną liczbę pacjentolat obserwacji)	3/245 (1%); bd.	3/245 (1,2%); 1,26 (0,26; 3,69) <sup>&amp;&amp;</sup> /237	5/245 (2%); 1,0 (0,3; 2,3)/496	1/248 (< 1%); bd.	3 <sup>8</sup> /248 (1,2%); 1,24 (0,26; 3,63) <sup>&amp;&amp;</sup> /241	bd.	8/248 (3%); 2,2 (1,1; 3,9)/504	1/246 (0,4%); 0,87 (0,02; 4,85) <sup>&amp;&amp;</sup> /115	37/238 (1,3%); 2,37 (0,49; 6,94) <sup>&amp;&amp;</sup> /126		bd.	8/238 (3%); 2,6 (1,3; 4,8)/378
DI-SCOVER-1 i DI-SCOVER-2 (liczba pacjentów ze zdarzeniem/100	1,8 (0,4; 5,1)/172	0,8 (0,2; 2,3)/383	nd.	0,6 (0,0; 3,2)/173	1,3 (0,4; 3,1)/382	nd.	1,7 (0,4; 5,1)/172	2,5 (0,8; 5,8)/202		bd.		nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)												
COSMOS (n/N [%]; liczba zdarzeń [95% CI]/100 pacjento- lat)		nd.		1/189 (0,5%); 1,1 (0,03; 6,4)	bd.	0/174 (0%); 0	nd.	0/96 (0%); 0	bd.	0/45 (0%); 0	11/45 (2,2%); 3,7 (0,1; 20,5)	nd.
<b>AEs prowadzące do zakończenia leczenia</b>												
DI- SCOVER-1 (n/N [%]; czę- stość/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	1/128 (0,8%); bd.	1/128 (0,8%); 0,7 (0,0; 3,8)/146	nd.	3/127 (2,4%); bd.	5/127 (3,9%); 3,6 (1,2; 8,3)/141	bd.	nd.	3/126 (2,4%); 5,2 (1,1; 15,3)/57	3/114 (2,6%); 3,9 (0,8; 11,5)/76	bd.		nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<i>DI-SCOVER-2</i> (n/N [%]; liczba zdarzeń/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	6/245 (2%); bd.	9/245 (3,7%); 3,81 (1,74; 7,23) <sup>&amp;&amp;</sup> /236	13/245 (5%); 3,2 (1,8; 5,2)/496	2/248 (1%); bd.	3/248 (1,2%); 1,24 (0,26; 3,63) <sup>&amp;&amp;</sup> /242	bd.	8/248 (3%); 1,6 (0,7; 3,1)/507	4/246 (1,6%); 3,51 (0,96; 8,99) <sup>&amp;&amp;</sup> /113	4/238 (1,7%); 3,16 (0,86; 8,08) <sup>&amp;&amp;</sup> /127		bd.	10/238 (4%); 2,9 (1,4; 5,1)/381
<i>DI-SCOVER-1</i> i <i>DI-SCOVER-2</i> (liczba pa- cjentów ze zdarze- niem/100 pacjento- lat (95% CI)/łączną liczbę pa- cjento-lat obserwa- cji)	4,7 (2,0; 9,3)/170	2,6 (1,3; 4,8)/382	nd.	2,9 (1,0; 6,8)/172	2,1 (0,9; 4,1)/382	nd.	4,1 (1,6; 8,4)/171	3,5 (1,4; 7,1)/203		bd.		nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
COSMOS (n/N [%]; liczba zdarzeń [95% CI]/100 pacjentolat)		nd.		4/189 (2,1%); 4,6 (1,2; 11,7)	bd.	3*/174 (1,7%); 2,8 (0,6; 8,2)	nd.	2/96 (2,1%); 7,1 (0,9; 25,7)	bd.	0/45 (0%); 0	0/45 (0%); 0	nd.
<b>Zgony<sup>9</sup></b>												
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (n/N [%])	0/373 (0%)	0/373 (0%)	nd.	0/375 (0%)	0/375 (0%)	nd.	2/372 (0,5%)	0/352 (0%)				nd.
COSMOS (n/N [%])		nd.		0/189 (0%)	bd.	0/189 (0%)	nd.	0/96 (0%)	bd.	0/96 (0%)		nd.
<b>Nowotwory</b>												
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (n/N [%])	0/373 (0%)	0/373 (0%)	nd.	2/375 (0,5%)	2/375 (0,5%)	nd.	1/372 (0,3%)	1/352 (0,3%)				nd.
COSMOS (n/N [%])		nd.		1/189 (0,5%)	bd.	0/174 (%)	nd.	0/96 (0%)	bd.	0/45 (0%)	0/45 (0%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Poważne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe<sup>###</sup></b>												
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%])	1/373 (0,3%)	1/373 (0,3%)	nd.	0/375 (0%)	0/375 (0%)	nd.	1/372 (0,3%)	0/352 (0%)			nd.	
<b>Zakażenia oportunistyczne</b>												
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%])	0/373 (0%)	0/373 (0%)	nd.	0/375 (0%)	0/375 (0%)	nd.	0/372 (0%)	0/352 (0%)			nd.	
<b>Gruźlica</b>												
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%])	0/373 (0%)	0/373 (0%)	nd.	0/375 (0%)	0/375 (0%)	nd.	0/372 (0%)	0/352 (0%)			nd.	
<b>Choroba zapalna jelit</b>												
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%])	0/373 (0%)	0/373 (0%)	nd.	0/375 (0%)	0/375 (0%)	nd.	1/372 (0,3%)	0/352 (0%)			nd.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Przeciwciała przeciw GUS<sup>^^^</sup></b>												
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%])	9/371 (2,4%)	17/371 (4,6%)	nd.	6/373 (1,6%)	18/373 (4,8%)	nd.	nd.	nd.	14/350 (4,0%)		nd.	
<b>Reakcje w miejscu iniekcji</b>												
DIS-COVER-1 (n/N [%]) <sup>****</sup>	1/128 (1%)	4/128 (3%)	nd.	2/127 (2%)	2/127 (2%)	nd.	0/126 (0%)	2/126 (2%)			nd.	
DIS-COVER-2 (n/N [%]) <sup>10</sup>	3/245 (1%)	bd.	12/483 (2,5%)	3/248 (1%)	bd.	8/248 (3,2%)				bd.		
DIS-COVER-1 i DIS-COVER-2 (n/N [%]) <sup>3</sup>	4/373 (1,1%)	9/373 (2,4%)	nd.	5/375 (1,3%)	6/375 (1,6%)	nd.	1/372 (0,3%)	4/352 (1,1%)			nd.	
COSMOS (n/N [%]) <sup>2</sup>		nd.		4/189 (2,1%)	bd.	0/174 (0%)	nd.	1/96 (1,0%)		0/45 (0%)	1/45 (2,2%)	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej</b>												
DIS-COVER-1 (n/N [%])	5/128 (4%)	9 <sup>***</sup> /128 (7%)	nd.	8/127 (6%)	9 <sup>***</sup> /127 (7%)	nd.	3/126 (2%)	bd.			nd.	
COSMOS (n/N [%])		nd.		5/189 (2,6%)	bd.	3/174 (1,7%)	nd.	4/96 (4,2%)	bd.	1/45 (2,2%)	3/45 (6,7%)	nd.
<b>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</b>												
DIS-COVER-1 (n/N [%])	3/128 (2%)	6 <sup>***</sup> /128 (5%)	nd.	9/127 (7%)	11 <sup>***</sup> /127 (9%)	nd.	3/126 (2%)	bd.			nd.	
<b>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła</b>												
DIS-COVER-1 (n/N [%])	7/128 (5%)	14 <sup>***</sup> /128 (11%)	nd.	16/127 (13%)	20 <sup>***</sup> /127 (16%)	nd.	8/126 (6%)	bd.			nd.	
COSMOS (n/N [%])		nd.		10/189 (5,3%)	bd.	5/174 (2,9%)	nd.	5/96 (5,5%)	bd.	2/45 (4,4%)	0/45 (0%)	nd.
<b>Wzrost kalprotektyny w kale</b>												
COSMOS (n/N [%])		nd.		2/189 (1,1%)	bd.	1/174 (0,6%)	nd.	3/96 (3,1%)	bd.	0/45 (0%)	1/45 (2,2%)	nd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	GUS 100 Q4W			GUS 100 Q8W			PBO → GUS 100 Q4W (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) lub GUS 100 Q8W (COSMOS)					
	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg.	0-60 tyg. <sup>&amp;</sup>	24-56 tyg. <sup>^</sup>	0-112 tyg.	0-24 tyg. <sup>^^</sup>	24-60 tyg. <sup>@@&amp;</sup>	16-56 tyg.	24-56 tyg. <sup>^/^^^</sup>	24-112 tyg.
<b>Artropatia łuszczycowa</b>												
COSMOS (n/N [%])		nd.		3/189 (1,6%)	bd.	4/174 (2,3%)	nd.	4/96 (4,2%)	bd.	2/45 (4,4%)	0/45 (0%)	nd.
<b>Hiperglikemia</b>												
COSMOS (n/N [%])		nd.		3/189 (1,6%)	bd.	0/174 (0%)	nd.	5/96 (5,2%)	bd.	1/45 (2,2%)	0/45 (0%)	nd.
<b>Nadciśnienie</b>												
COSMOS (n/N [%])		nd.		1/189 (0,5%)	bd.	3/174 (1,7%)	nd.	3/96 (3,1%)	bd.	0/45 (0%)	0/45 (0%)	nd.
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>												
DISCOVER-1 (n/N [%])	11/128 (9%)	15***/128 (12%)	nd.	7/127 (6%)	10***/127 (8%)	nd.			bd.		nd.	
COSMOS (n/N [%])		nd.		7/189 (3,7%)	bd.	2/174 (1,1%)	nd.	3/96 (3,1%)	bd.	1/45 (2,2%)	1/45 (2,2%)	nd.

\* zaburzenie konwersji, zmęczenie i artropatia łuszczycowa;

\*\* ból brzucha, ostry zespół wiercowy, migotanie przedsionków, zaburzenie konwersji i zator płucny;

\*\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*\*\* odnotowane zdarzenia były łagodne i nie wymagały przerwania prowadzonego leczenia;

\*\*\*\*\* w grupie leczonej GUS nie odnotowano ponadto choroby zapalnej jelit, jak i nie zgłoszono żadnych przypadków zachowań samobójczych lub samookaleceń bez zamiarów samobójczych; obserwowano natomiast po 1 przypadku myśli samobójczych w każdej z wyróżnionych grup w okresie 24-60 tygodnia; ponadto w dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych, choroby posurowiczej ani reakcji przypominającej chorobę posurowiczą;

<sup>^</sup> dla danych łącznych z prób DISCOVER-1 i DISCOVER-2 okres obserwacji wyniósł odpowiednio do 60 i 52 tyg.;

<sup>^^</sup> dla pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na leczenie GUS 100 Q4W, zostały uwzględnione tylko dane przed pierwszym podaniem GUS;

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

- ^^^ dla pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na leczenie GUS 100 Q4W, zostały uwzględnione tylko dane w momencie i po pierwszym podaniu GUS;
- ^^^^ nie odnotowano związku między wytworzeniem przeciwciał przeciw GUS i pojawieniu się reakcji w miejscu iniekcji, jednak badacze zaznaczyli, że grupa tych osób była mała; podano także, że do 52 tyg. u 10,2% (5/49) z przeciwciałami przeciw GUS (0,5% chorych leczonych GUS) pojawiły się przeciwciała neutralizujące;
- & w badaniach *DISCOVER-1* okres obserwacji wyniósł do 60 tyg., a w próbie *DISCOVER-2* do 52 tyg.;
- && częstość/100 pacjento-lat (95% CI);
- &&& w publikacji *Mclnnes 2021a*, w której przedstawiono dane do 112 tyg. badania *DISCOVER-2* zaznaczono, że u żadnego pacjenta nie stwierdzono aktywnej gruźlicy, a 4 chorych doświadczyło myśli samobójczych (w przypadku 3 nastąpiło to przed 52 tyg. próby), ale nie stwierdzono przy tym zachowań samobójczych lub samoookaleceń bez zamiarów samobójczych; w tym okresie obserwacji nie odnotowano także przypadków reakcji anafilaktycznych, jak i choroby posurowiczej; z kolei w publikacji *Mclnnes 2021* podano, że w okresie do 52 tyg. najczęstszymi AEs (przedstawiono je w przypisie z uwagi na to, że dane zaprezentowano jako odsetki na 100 pacjento-lat) były: zakażenie górnych dróg oddechowych (7% w grupie GUS 100 Q4W i 7% w grupie GUS 100 Q8W), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (odpowiednio 7% i 8%), zapalenie oskrzeli (odpowiednio 6% i 2%), zwiększona aktywność ALT (odpowiednio 12% i 9%) i zwiększona aktywność AST (odpowiednio 7% i 7%);
- # uraz pośladka i żyłaki;
- ## zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zapalenie płuc;
- ### w 44 tyg. zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem – nie podano w jakiej grupie;
- @ w publikacji *Mclnnes 2021a* podano, że do 112 tyg. najczęstszymi AEs zgłaszanymi u pacjentów leczonych guselkumabem były zakażenia, a wśród nich najczęstsze były zakażenie górnych dróg oddechowych (8,5%) i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,5%); wśród ciężkich zakażeń najczęściej obserwowano zapalenie płuc i zapalenie uchyłków;
- @@ obejmuje 114 chorych z badania *DISCOVER-1* i 238 z próby *DISCOVER-2*, którzy przeszli z PBO na GUS 100 Q4W i AEs, które raportowano podczas lub po otrzymaniu 1 dawki guselkumabu;
- @@@ wszystkie ciężkie zakażenia ustąpiły i żadne nie wymagało przerwania leczenia; u żadnego pacjenta nie stwierdzono zapalenia błony naczyniowej oka, aktywnej gruźlicy lub zakażenia oportunistycznego;
- 1 hospitalizacja pacjenta z powodu ostrego zapalenia płuc w 48 tyg. – pacjent wyzdrowiał po antybiotykoterapii i kontynuował udział w badaniu;
  - 2 wszystkie były łagodne; nie stwierdzono przypadków reakcji anafilaktycznych lub przypominających chorobę surowiczą do 56 tyg.;
  - 3 większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna, a najczęstszą był rumień;
  - 4 po jednym pacjencie z zapaleniem płuc/zakażeniem górnych dróg oddechowych i ropniem kończyn/luszczycą krostkową;
  - 5 po jednym pacjencie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek i urosepsą;
  - 6 po jednym pacjencie z zapaleniem oskrzeli i zapaleniem tkanki łącznej (*cellulitis*);
  - 7 po jednym pacjencie z grypą/zapaleniem tchawicy, zapaleniem osierdzia i zapaleniem płuc w okresie 24-52 tyg.;
  - 8 w okresie 24-52 tyg. po jednym pacjencie z zakażeniem dróg moczowych oraz zapaleniem pęcherza moczowego i uchyłków;
  - 9 w badaniu *DISCOVER-2* po 52 tyg. odnotowano tylko 1 zgon w wyniku wypadku samochodowego;
  - 10 większość łagodnych.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 6 Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa

### 6.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

Przedstawiona poniżej metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) została wykonana przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy i dostarczona w formie gotowych obliczeń i wyników, dopasowanych do warunków wniosku refundacyjnego w polskich warunkach. Niniejszy opis jest więc opracowaniem gotowych wyników i nie wykonywano samodzielnie obliczeń porównania pośredniego, ze względu na bardzo szeroki zakres porównań, punktów końcowych i komparatorów. Informacje odnośnie przeprowadzonego wyszukiwania oraz metaanalizy sieciowej zaczerpnięto z dokumentów prezentujących techniczny opis metaanalizy sieciowej i opis przeglądu systematycznego (*Janssen 2021, Janssen 2022*), natomiast wyniki metaanalizy sieciowej opracowano na podstawie dostarczonej prezentacji programu Power Point (*Janssen 2022a*). Opis metod wykorzystanych przez autorów metaanalizy sieciowej, a także uzyskane wyniki porównań pośrednich zebrano w rozdziałach poniżej. Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej zostały opublikowane pełnotekstowo – *Mease 2021c*.

#### 6.1.1 Przegląd systematyczny badań klinicznych wykorzystanych w porównaniu pośrednim

Przedstawiona metaanaliza sieciowa została wykonana w oparciu o systematyczny przegląd badań klinicznych wykonany na potrzeby globalnego modelu efektywności klinicznej guselkumabu. Przegląd ten pozwalał na szerszą ocenę guselkumabu niż ta zakładana w niniejszym raporcie, uwzględniając więcej komparatorów oraz badań – w toku adaptacji metaanalizy sieciowej do polskich warunków wybrano jedynie te badania i komparatory, które były istotne dla analizy w polskich warunkach, a wyniki sieci przeliczone zostały przez podmiot będący autorem NMA.

Ogółem, globalny przegląd systematyczny wykonano po raz pierwszy w październiku 2018 roku, i był on następnie uaktualniany: w styczniu 2020 roku (poszerzenie zakresu komparatorów), a następnie w lipcu 2020 roku, lutym 2021 roku oraz grudniu 2021 roku (21 grudnia 2021 r.). Prezentowana analiza została opracowana w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach najnowszego wyszukiwania z grudnia 2021 roku. Wyniki przeglądu ze stycznia 2020 roku oraz wykonana w ramach tej analizy metaanaliza

sieciowa zostały dodatkowo opublikowane jako przegląd systematyczny *Mease 2021c*, włączony i opisany w niniejszym raporcie jako opracowanie wtórne. Przegląd obejmował kilka baz informacji medycznych: Embase oraz Medline, Cochrane Central, a także bazę *clinicaltrials.gov*. W ramach wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych (zarówno na etapie strategii, jak i w trakcie selekcji badań). Z wyszukiwania wykluczono rekordy dotyczące doniesień konferencyjnych, z wyjątkiem najnowszych (z okresu ostatnich 2 lat, czyli 2016-2018 dla pierwszego wyszukiwania, 2018-2020 dla wyszukiwań z 2020 roku, oraz z lat 2019-2021 dla wyszukiwań z lutego 2021 r. oraz grudnia 2021 r.). Selekcja badań została wykonana przez dwóch niezależnych analityków, według schematu PICOS podsumowanego w tabeli poniżej.

Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia badań stosowane w przeglądzie systematycznym prowadzonym na potrzeby oceny efektywności guselkumabu w ramach NMA.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne ŁZS</li> <li>▪ Wiek 18 lat lub więcej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek &lt; 18 lat</li> </ul>
Interwencja/komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki anty-TNF (w tym preparaty biopodobne): adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab, golimumab</li> <li>▪ Leki anty-IL-12/23: ustekinumab</li> <li>▪ Leki anty-IL-23: guselkumab, tildrakizumab, risankizumab</li> <li>▪ Leki anty-IL-17: brodalumab, iksekizumab, sekukinumab, bimekizumab</li> <li>▪ Leki anty-PDE-4: apremilast</li> <li>▪ Inhibitory kinazy JAK: tofacytynib, upadacytynib</li> <li>▪ Leki z grupy CTLA-4: abatacept</li> <li>▪ terapie cDMARDs: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna/cyklosporyna A, leflunomid, sulfasalazyna, złoto doustne/pozajelitowe, 6-merkaptopuryna, chlorochinina, hydroksychlorochinina, D-penicylamina, kolchicina, etretynat, fotochemioterapia/8-metoksypsolaren, somatostatyna, bromokryptyna, cymetydyna, kwas fumaranowy, 2-chlorodeoksyadenozyna, pozajelitowe iperyty azotowe, peptyd T, synowektomia radioizotopowa przy użyciu Irytu 90, całkowite napromieniowanie węzłów chłonnych</li> <li>▪ placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie nefarmakologiczne</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie wprowadzono ograniczeń względem punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie wprowadzono ograniczeń względem punktów końcowych</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

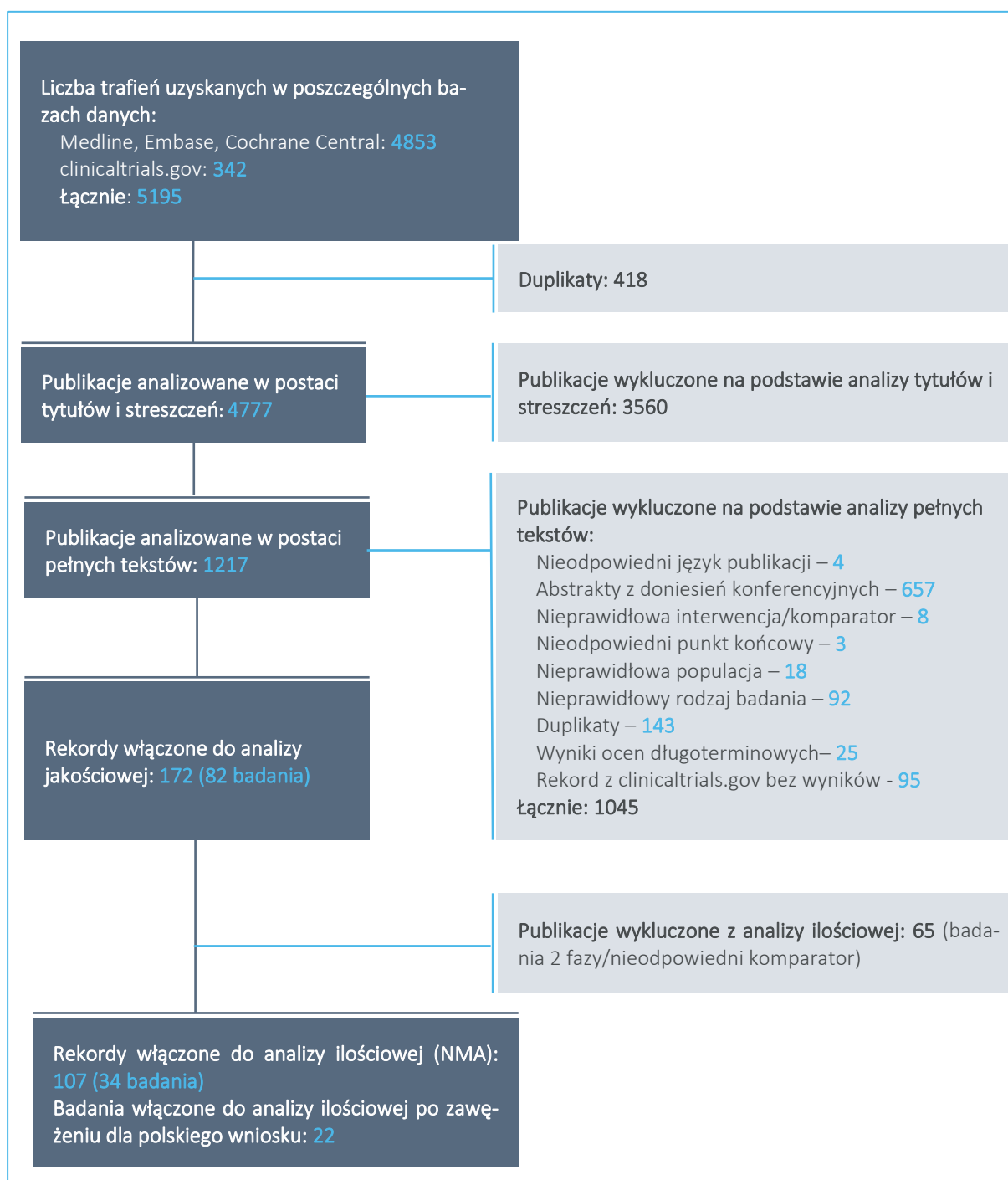
w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opublikowane badania RCT 2, 2/3 oraz 3 fazy</li> <li>▪ Abstrakty i plakaty z doniesień konferencyjnych (na etapie analizy tytułów oraz streszczeń)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania bez randomizacji, jednoramienne lub obserwacyjne</li> <li>▪ Otwarte fazy wydłużone badan RCT</li> <li>▪ Badania przedkliniczne, opisy przypadków, opinie ekspertów, listy, narracyjne (niesystematyczne) opracowania wtórne</li> <li>▪ Abstrakty i plakaty z doniesień konferencyjnych (na etapie analizy pełnych tekstów)</li> <li>▪ Badania RCT 1 lub 1/2 fazy</li> <li>▪ Badania pilotażowe</li> <li>▪ Badania 4 fazy</li> </ul>
Czas trwania badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 12</math> tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 12</math> tygodni</li> </ul>
Język uwzględnionych publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angielski</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inny niż angielski</li> </ul>
Ograniczenia czasowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstrakty i plakaty z doniesień konferencyjnych z ostatnich dwóch lat (2019-2021 w przypadku najnowszego wyszukiwania), na etapie analizy tytułów oraz streszczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstrakty i plakaty z doniesień konferencyjnych starsze niż 2 lata (opublikowane przed 2019 w przypadku najnowszego wyszukiwania), na etapie analizy tytułów oraz streszczeń</li> <li>▪ Wszystkie doniesienia konferencyjne i plakaty (na etapie analizy pełnych tekstów)</li> </ul>

Ogółem, zidentyfikowano łącznie 4777 rekordów w analizowanych bazach danych. Wśród tych rekordów, 3560 zostało wykluczonych na etapie tytułów oraz streszczeń, ponieważ nie spełniły przyjętych kryteriów włączenia. Pozostałe 1217 analizowano w pełnym tekście i na tym etapie wykluczono 1045. Ostatecznie w wyniku przeglądu uwzględniono 172 publikacje, prezentujące wyniki 82 badań klinicznych. Wśród tych badań, do analizy ilościowej (metaanalizy sieciowej) wybrano 34 badania (107 publikacji). Z analizy ilościowej wykluczono badania 2 fazy oraz ogólnie próby oceniające nieodpowiedni dla analizy komparator (np. stosowany w niezarejestrowanej dawce, leki niebiologiczne itd.).

Przeływ badań w procesie przeglądu systematycznego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 100. Przepływ badań w przeglądzie systematycznym prowadzonym na potrzeby oceny efektywności guselkumabu w ramach NMA (diagram PRISMA).



W ramach adaptacji metaanalizy sieciowej do polskiego wniosku, dokonano dalszego zawężenia badań włączonych do analizy ilościowej. Z analizy wykluczono badania oceniające interwencje nie stanowiące komparatora dla guselkumabu w polskich warunkach: ustekinumab, apremilast, abatacept, golimumab

stosowany dożylnie, risankizumab, upadacytynib oraz sekukinumab podawany w dawce 150 mg bez dawki wstępnej („no loading dose”). W związku z wykluczeniem tych komparatorów, badania które oceniały jedynie te leki zostały również wykluczone z metaanalizy sieciowej. Ogółem, w prezentowanej metaanalizie sieciowej, dostosowanej do polskich warunków, uwzględniono ostatecznie 22 badania, oceniających łącznie 16 terapii. Szczegóły odnośnie tych badań przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 6.1.2 Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Do porównania pośredniego włączono badania zawierające wyniki oceny poszukiwanej interwencji: guselkumabu w dawce 100 mg podawanego podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni [GUS 100 Q8W]. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć guselkumab podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie [GUS 100 Q4W], jednak częstsze dawkowanie nie jest dopuszczone w proponowanym programie lekowym, a wyniki dla tego dawkowania umieszczono w raporcie ze względu na ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim wykonanym przez Podmiot Odpowiedzialny.

Komparatory stanowiły leki podawane w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego tj.:

- leki anty-TNF:
  - adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnie (s.c.) co 2 tygodnie [ADA 40],
  - etanercept w dawce 25 mg podawany podskórnie (s.c.) 2 razy w tygodniu [ETA 25], lub w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w tygodniu [ETA 50],
  - infliksymab w dawce 5 mg/kg m. c. podawany dożylnie (i.v.) w tygodniach 0., 2., i 6., a następnie co 8 tygodni [IFX 5],
  - certolizumab pegol podawany podskórnie (s.c.) w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie [CERT 200] lub 400 mg co 4 tygodnie [CERT 400],
  - golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu [GOL 50], lub, w przypadku pacjentów o masie ciała > 100 kg, w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu, a następnie w dawce 100 mg raz w miesiącu w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach [GOL 100],



- leki anty-IL-17:
  - iksekizumab podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie [IXE 80 Q4W], lub, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą, podawany podskórnie (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., potem w dawce 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie w dawce podtrzymującej 80 mg co 4 tygodnie [IXE 80 Q2W],
  - sekukinumab, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , w dawce 300 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 300 mg raz w miesiącu [SEC 300], lub, u pozostałych pacjentów, w dawce 150 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 150 mg raz w miesiącu, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej [SEC 150],
- JAKi:
  - tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie (p.o.) 2 razy dziennie [TOF 5].
- placebo (PBO) – komparator dodatkowy.

Włączono 22 badania, oceniające następujące porównania:

- GUS 100 Q8W vs PBO: badania *DISCOVER-1* (publikacja *Deodhar 2020*), *DISCOVER-2* (publikacja *Mease 2020*) i *COSMOS* (publikacja *Coates 2021c*);
- ADA 40 vs PBO: badania *ADEPT* (publikacje *Mease 2005*, *Mease 2009*, *Gladman 2007*, *Mease 2013*, *Landewe 2019*), *SELECT-PsA 1* (publikacja *McInnes 2021c*) i *Genovese 2007*;
- SEC 300 vs ADA 40: badanie *EXCEED* (publikacje *McInnes 2020*, *Gottlieb 2021a*);
- SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: badania *FUTURE 2* (publikacje *McInnes 2015*, *Coates 2018*, *Kavanaugh 2016*, *McInnes 2017*, *McInnes 2018*, *Coates 2018a*, *Coates 2020a*), *FUTURE 3* (publikacja *Nash 2018*), *FUTURE 4* (publikacja *Kivitz 2019*), *FUTURE 5* (publikacje *Mease 2018*, *van der Heijde 2020*, *Mease 2021d*) i *MAXIMIZE* (publikacja *Baraliakos 2021*);
- SEC 150/300<sup>1</sup> vs PBO: badanie *ULTIMATE* (publikacja *D'Agostino 2021*);

<sup>1</sup> w badaniu *ULTIMATE* prezentowano wyniki dla wszystkich chorych otrzymujących sekukinumab w dawce 150 mg lub 300 mg SEC 150/300; wybór dawki SEC zależny był od nasilenia łuszczycy: SEC 150 stosowano u chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym (BSA  $\leq$  10%), SEC 300 u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BSA > 10%).

- GOL 50 vs PBO: badanie *GO-REVEAL* (publikacje *Kavanaugh 2009, Kavanaugh 2013, Kavanaugh 2016a, Kavanaugh 2012, Leu 2019*);
- IFX 5 vs PBO: badanie *IMPACT-2* (publikacje *Antoni 2005, Kavanaugh 2006, Kavanaugh 2007, van der Heijde 2007*);
- ETA 25 vs PBO: badanie *Mease 2004* (publikacje *Mease 2004, Mease 2010*);
- TOF 5 vs PBO: badania *OPAL-BEYOND* (publikacje *Gladman 2017, Helliwell 2018, Strand 2019, Merola 2020*) i *OPAL-BROADEN* (publikacje *Mease 2017, Helliwell 2018, Strand 2019*);
- CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: badanie *RAPID-PsA* (publikacje *Mease 2014, Gladman 2014, Mease 2015, van der Heijde 2018, van der Heijde 2014, Walsh 2018*);
- IXE 80 Q2W/Q4W<sup>2</sup> vs ADA 40: badanie *SPIRIT-H2H* (publikacje *Mease 2020b, Smolen 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO: badanie *SPIRIT-P1* (publikacje *Mease 2017a, Coates 2017, Gottlieb 2018, van der Heijde 2018a, Tillett 2019, Tillett 2020, Chandran 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO: badanie *SPIRIT-P2* (publikacje *Nash 2017, Tillett 2019, Kavanaugh 2019, Nash 2018a, Orbai 2021a*).

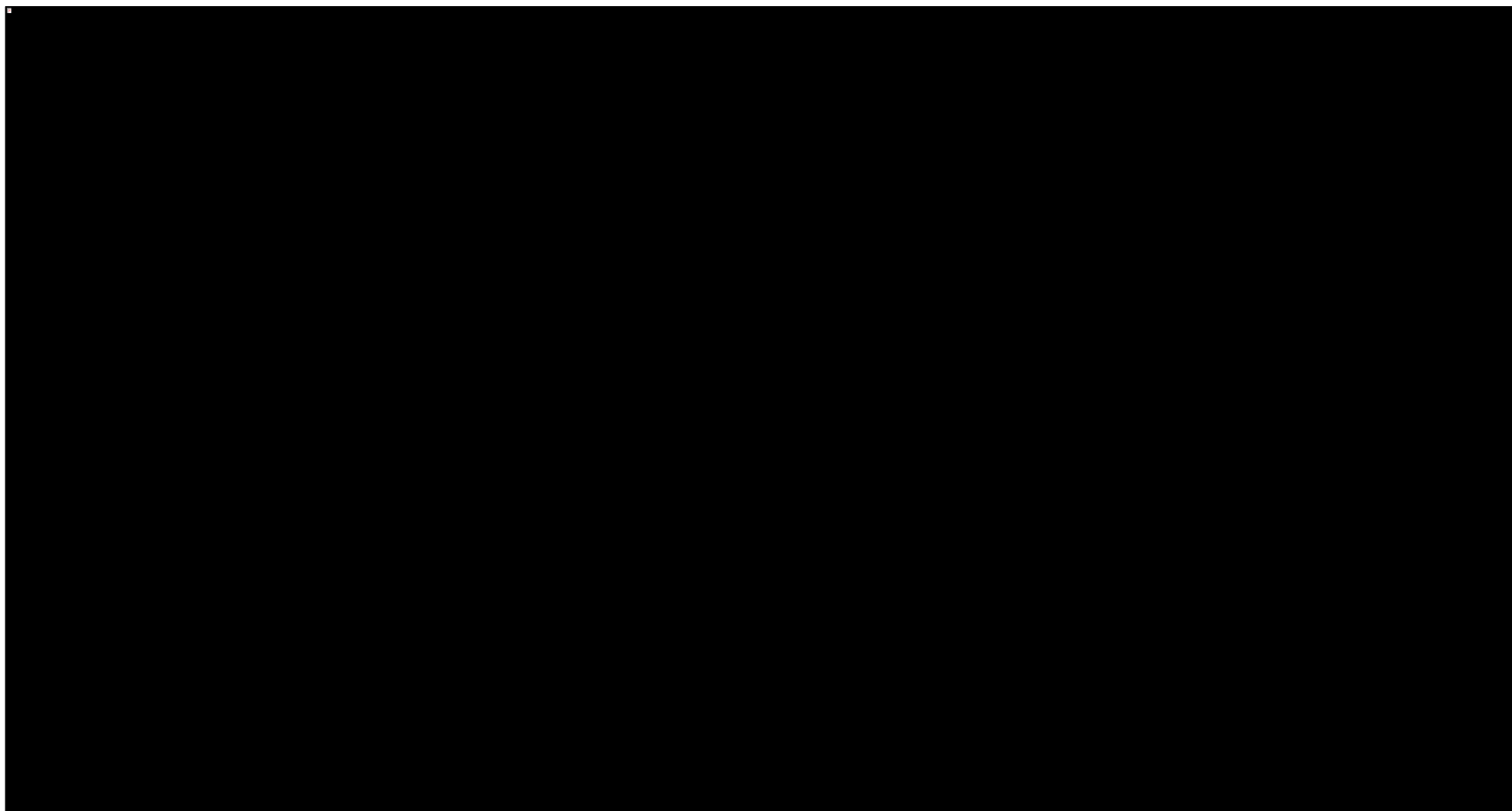
W niniejszej analizie uwzględniano tylko leki w określonym dawkowaniu, dlatego z analizowanych badań przedstawiono tylko te ramiona, które były wykorzystywane w porównaniach (leczenie zgodne z zalecanym w ChPL dla poszczególnych leków) – w związku z tym dla niektórych badań nie przedstawiono danych dla niektórych ramion (*FUTURE 2*, grupa SEC 75 mg; *FUTURE 4* i *FUTURE 5* grupa SEC 150 bez dawki nasycającej; *GO-REVEAL* grupa GOL 100 mg; *OPAL-BEYOND* i *OPAL-BROADEN* grupa TOF 10 mg).

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. W większości przypadków porównanie GUS 100 Q8W z komparatorami dotyczyło porównania tylko przez jeden wspólny element, placebo, choć w sieci były również obecne ścieżki pozwalające na porównanie danych interwencji przez więcej niż jeden element pośredni – niemniej jednak, placebo posiadało najwięcej połączeń z innymi interwencjami i stanowiło centrum sieci. Tylko porównanie z IXE 80 Q2W/Q4W następowało przez dwa elementy: PBO i ADA 40. Poniższy schemat przedstawiał ogólny schemat sieci, który zmieniał się dla

<sup>2</sup> W badaniu *SPIRIT-H2H* przeprowadzono randomizację do grup IXE 80 i ADA 40; oznaczenie IXE 80 Q2W/Q4W wynika ze sposobu podawania leku w obrębie grupy IXE 80, gdzie po otrzymaniu dawki nasycającej lek podawano zależnie od ciężkości łuszczycy w schemacie Q2W (łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej) lub Q4W (pacjenci niespełniający kryteriów łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej); podobnie w grupie ADA 40 dawka nasycająca wynosiła 80 mg dla pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej i 40 mg dla pozostałych włączonych do badania, a dawkę podtrzymującą podawano począwszy od 1 tygodnia (pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej) lub od 2 tygodnia (pacjenci niespełniający kryteriów łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej). Wyniki raportowano dla grup IXE 80 i ADA 40.

poszczególnych porównań w zależności od dostępności danych w opisywanych badaniach. W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.1.3 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonej analizy sieciowej autorzy wyróżnili łącznie 7 punktów końcowych, na podstawie których starano się ocenić wzajemną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim:

- **odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*)** – prawdopodobieństwo wystąpienia określonej procentowej poprawy objawów zapalenia stawów według kryteriów ACR – o przynajmniej 20% (ACR20), przynajmniej 50% (ACR50) oraz przynajmniej 70% (ACR70);
- **odpowiedź na leczenie według wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)** – prawdopodobieństwo wystąpienia określonej procentowej poprawy według wskaźnika PASI, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenia – o przynajmniej 75% (PASI75), o 90% (PASI90) oraz o 100% (PASI100);
- **odpowiedź na leczenie według kryteriów PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*)** – prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów – poprawa musi wystąpić w przypadku co najmniej dwóch kryteriów, w tym co najmniej w jednym stawowy, bez pogorszenia w pozostałych:  $\geq 30\%$  zmniejszenie liczby stawów tkliwych,  $\geq 30\%$  zmniejszenie liczby stawów obrzękniętych,  $\geq 20\%$  poprawa w ogólnej ocenie pacjenta,  $\geq 20\%$  poprawa w ogólnej ocenie lekarza;
- **jakość życia – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*)** – ocena zmiany wartości wyjściowej, wyższy wynik wskaźnika oznaczał pogorszenie niepełnosprawności, więc ujemna zmiana świadczyła o poprawie niepełnosprawności (za klinicznie istotną zmianę przyjmuje się wartość 0,35);
- **odpowiedź radiologiczna według skali vdH-S (skala Sharpa z modyfikacją van der Heijdego)** – ocena zmiany wartości wyjściowej; wyższy wynik w tej skali oznacza większe nasilenie zmian chorobowych, więc ujemna zmiana wskazywała na poprawę zajęcia stawów w obrazie radiologicznym;
- **ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs)** – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia;
- **ryzyko wystąpienia ciężkich (*severe*) zdarzeń niepożądanych (SAEs)** – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia.

Punkt czasowy, dla którego raportowano dane głównej analizy określonych punktów końcowych, różnił się pomiędzy próbami; ogółem był to 12 tydzień dla adalimumabu, certolizumabu oraz tofacytynibu, 14 tydzień dla golimumabu oraz infliksymabu, 16 lub 24 tydzień dla sekukinumabu oraz 24 tydzień dla etanerceptu, guselkumabu oraz ixekizumabu. W przypadku oceny bezpieczeństwa, w porównaniu pośrednim wykorzystano dane dla ostatniej dostępnej oceny, gdzie grupa placebo była jeszcze obecna w badaniu.

W badaniu COSMOS część pacjentów (ogółem 20/285 [7,0%], w tym 8/96 [8,3%] w grupie PBO oraz 12/189 [6,3%] w grupie guselkumabu) została poddana nieprawidłowo procedurze „*early escape*” (w 16 tygodniu pacjenci z <5% poprawą w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli rozpocząć stosowanie guselkumabu Q8W, natomiast ci w grupie guselkumabu kontynuowali przypisane leczenie), choć w rzeczywistości pacjenci ci nie spełnili kryteriów warunkujących zastosowanie tej ścieżki terapeutycznej – fakt ten mógł wpływać na wyniki badania oraz możliwość porównania z innymi badaniami, w związku z czym autorzy metaanalizy sieciowej wprowadzili wariant analizy (analiza ACEEE, z ang. *analysis correcting for early escape error*), w którym wprowadzono korektę tego błędu: pacjentów z grupy PBO nieprawidłowo skierowanych na procedurę „*early escape*” i przerywających dotychczasowe stosowanie placebo (oraz otrzymujących guselkumab w tygodniu 16 i 20) uznano za spełniających kryteria niepowodzenia leczenia z powodu jego zmiany i byli traktowani jako „*non-responders*”, natomiast chorzy otrzymujący guselkumab, z uwagi na fakt że nie zmienili terapii w wyniku procedury „*early escape*”, nie byli traktowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia wyniki były uwzględnione wśród innych chorych z grupy guselkumabu (o ile nie spełnili innych kryteriów niepowodzenia leczenia, jak wprowadzenie/zmiana dawki leczenia towarzyszącego). Wariant z korektą ACEEE uznano za bardziej wiarygodny i jego wyniki zostały przedstawione w głównej części raportu, natomiast wyniki dla wariantu bez opisywanej korekty przedstawiono w załączniku. Wariant ACEEE dotyczył jedynie części punktów końcowych: analizy ACR, PASI, PsARC oraz HAQ-DI i te punkty końcowe były oceniane zarówno w tym wariantcie, jak i w wariantcie bez korekcji; zmiany wyniku vdH-S oraz ocena bezpieczeństwa były prowadzone jedynie w wariantcie bez wspomnianej korekty.

#### 6.1.4 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

Porównanie pośrednie wykonano przy wykorzystaniu metod metaanalizy sieciowej, przyjmując podejście bayesowskie przy formułowaniu wniosków z analizy. W obliczeniach wykorzystano modele statystyczne opisane w dokumentach publikowanych przez zespół NICE odpowiedzialny za syntezę wyników

badan klinicznych (NICE Evidence Synthesis Decision Support Unit – DSU) – serii dokumentów na temat technicznych aspektów syntezy danych (TSD, Technical Support Document; *Dias 2011, Dias 2011a, Dias 2011b*). Wszystkie analizy wykonano w środowisku R, wykorzystując program JAGS do przeprowadzenia próbkowania określonych modelem rozkładów *posterior* (próbkowanie metodą Gibbsa, wykorzystującą techniki MCMC, ang. *Monte Carlo Markov Chain*). W analizie przyjęto, że referencyjną interwencją w sieci porównania pośredniego, względem której wyznaczono efekt pozostałych interwencji, będzie placebo.

Analizy danych dychotomicznych (ryzyko wystąpienia AEs, SAEs, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według PsARC) wykonano przy użyciu modeli zakładających, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia w grupie ocenianych chorych określa rozkład dwumianowy (ang. *binomial*), a funkcją łączącą to prawdopodobieństwo z poszukiwanym efektem względnym w modelu regresji jest funkcja logitowa (ang. *logit link*). Z kolei, dane ciągłe (zmiana wyniku wskaźnika HAQ-DI, zmiana wyniku skali vdH-S) analizowano w modelu zakładającym rozkład normalny wartości obserwowanych w badaniu, które były łączone z poszukiwanym efektem względnym bez dodatkowych przekształceń (ang. *identity link*). Dla oceny uzyskania określonej poprawy ACR oraz PASI wykorzystano model zakładający, że analizowane dane mają charakter porządkowy; prawdopodobieństwo uzyskania określonej kategorii w danym badaniu wynikało z rozkładu wielomianowego (ang. *multinomial*), a funkcją łączącą to prawdopodobieństwo z modelowanym efektem względnym była funkcja probitowa (ang. *probit link*, funkcja odwrotna do dystrybuanty standardowego rozkładu normalnego). W modelu oceny ACR wyróżniano 4 kategorie (ACR 0/20/50/70), natomiast w analizie PASI – 5 kategorii (PASI 0/50/75/90/100), a wymodelowany parametr pozwalał następnie na określenie prawdopodobieństwa uzyskania dowolnej poprawy ACR lub PASI – ostatecznie, w wynikach porównania pośredniego prezentowano poprawę ACR o 20%, 50% lub 75% oraz poprawę PASI o 75%, 90% oraz 100%, a więc progi standardowo oceniane w badaniach klinicznych nad łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.

W ramach analizy uwzględniano modele bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających, a także modele metaregresji, gdzie modelowany efekt względny był dopasowany względem efektu referencyjnej grupy placebo (oszacowanego w modelu) w danym badaniu (w praktyce zmienną objaśniającą był „wysrodkowany” efekt grupy placebo – różnica między efektem w grupie placebo każdego z badań, a średnim efektem dla placebo obliczonym ze wszystkich badań oceniających to ramię). Zależność pomiędzy zmienną objaśniającą a modelowanym efektem wyrażał współczynnik beta, obliczany w modelach metaregresji. Zarówno modele bez dopasowania, jak i modele metaregresji

rozpatrywano w dwóch wariantach – przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*).

Wyniki oceny danego punktu końcowego prezentowano w postaci mediany wielkości efektu, wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności (CrI, ang. *credible interval*; tzn. prezentowano medianę, 2,5% percentyl oraz 97,5% percentyl uzyskanej próbki rozkładu *posterior*). W przypadku oceny danych dychotomicznych, prezentowanym efektem były ryzyko względne (lub korzyść względna, gdy wystąpienie danego zdarzenia miało charakter korzystny), autorzy przedstawili również bezwzględne miary efektu w danej interwencji (na podstawie których ryzyko względne zostało wyznaczone), w postaci prawdopodobieństwa wystąpienia danego efektu podczas stosowania określonej interwencji. W celu określenia tego absolutnego prawdopodobieństwa, obliczanego z uzyskiwanego w analizie ilorazu szans, konieczne było założenie wielkości efektu w grupie referencyjnej sieci (placebo) – przyjęto, że będzie to uśredniony (nieważona średnia arytmetyczna) efekt uzyskany w sieci porównania pośredniego dla grup placebo badanych uwzględniających tą interwencję jako leczenie referencyjne. Dla danych ciągłych prezentowanym efektem była różnica średnich (MD, ang. *mean difference*) zmian od wartości wyjściowych wyniku ocenianego parametru; podobnie jak dla danych dychotomicznych, przeprowadzono również absolutną miarę tego efektu dla poszczególnych interwencji, którą w tym przypadku była zmiana wyniku ocenianego parametru od wartości wyjściowej. Autorzy metaanalizy sieciowej przedstawili również wyniki oceny prawdopodobieństwa, że w danym porównaniu guselkumab będzie lepszą interwencją niż komparator.

Próbkowanie rozkładów *posterior* parametrów obliczanych w ramach analizowanych modeli statystycznych wykonano przy użyciu 4 niezależnych łańcuchów, z różnymi wartościami początkowymi, z iteracjami rozruchowymi (odrzuconymi następnie z próby), oraz z przynajmniej 20 000 właściwych iteracji. Zbieżność poszczególnych łańcuchów analizowano ilościowo przy użyciu metody Gelman-Rubina (*Rhat*) – dobrą zbieżność próbki uznawano w przypadku uzyskania wartości *Rhat* 1,05 lub mniejszej. Analizowano również, czy liczba uzyskanych próbek z rozkładu *posterior* była wystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania, wykorzystując parametry efektywnego rozmiaru próbki (ESS, ang. *effective sample size*) oraz standardowego błędu Monte Carlo (MCSE, ang. *monte carlo standard error*) – ogółem, gdy parametr ESS wskazywał więcej niż 400 próbek (po 100 na łańcuch), były one wykorzystywane w analizie, co zapewniało wystarczająco niski błąd MCSE do wiarygodnego wnioskowania na podstawie wyników z dokładnością do 1 miejsca po przecinku. W praktyce z uzyskanych próbek wybierano tylko co n-te wartości (proces określany jako „*thinning*”) w taki sposób, aby ostatecznie uzyskać próbkę



10 000 wartości (np. gdy początkowa próbka liczyła 20 000 iteracji dla każdego z 4 łańcuchów, wybierano co 8 wartości). Tak uzyskana próbka w dalszym ciągu musiała spełniać wcześniej opisane kryteria zbieżności.

Dla wyznaczanych w modelach parametrów założono początkowe rozkłady (ang. *prior distribution*) nie wprowadzające informacji od wartości analizowanego parametru (ang. *vague priors*) – wykorzystanie informatywnych rozkładów początkowych nie było konieczne do uzyskania zbieżności w analizowanych modelach. Przyjęte rozkłady początkowe dla poszczególnych parametrów wyznaczanych w ramach modeli podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 78. Nieinformatywne rozkłady początkowe przyjęte dla analizowanych w modelach parametrów.

Parametr uwzględniany w modelach	Przyjęty rozkład początkowy ( <i>prior distribution</i> )
Efekt w grupie referencyjnej danego badania ( $\mu$ ), modele bez dopasowania	Rozkład normalny: $N(0, 100)$
Efekt w grupie referencyjnej danego badania ( $\mu$ ), modele z dopasowaniem (metaregresja)	Rozkład normalny: $N(0, 10)$
Parametry bazowe ( $d$ )	Rozkład normalny: $N(0, 100)$
Odchylenie standardowe w modelu random ( $sd$ ) – zmienność efektu pomiędzy badaniami	Rozkład jednostajny ciągły: $U(0, 2)$
Współczynnik regresji w modelu metaregresji ( $\beta$ )	Rozkład normalny: $N(0, 100)$
Punkt odcięcia danej kategorii w modelu porządkowym ( $z$ )	Rozkład jednostajny ciągły: $U(0, 4)$

### 6.1.5 Ocena heterogeniczności danych wykorzystanych w porównaniu pośrednim

W rozdziałach poświęconych poszczególnym punktom końcowym, które były uwzględniane w analizie porównania pośredniego, zestawiono dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach. Heterogeniczność analizowanych danych rozpatrywano w kontekście potencjalnych różnic efektu obserwowanego w grupach placebo analizowanych badań (placebo zostało wybrane jako referencyjna interwencja w prowadzonej sieci porównań pośrednich). W celu jej oszacowania, efekty obserwowane w grupie placebo poszczególnych badań zostały zestawione na wykresach słupkowych; wykreślono również wykresy zależności efektu względnego danej interwencji wobec placebo od wielkości efektu w grupie placebo, zarówno ogółem (jedna linia regresji), jak i dla poszczególnych porównań interwencji z placebo w uwzględnionych badaniach.

Ogółem, wielkość efektu w grupie placebo różniła się pomiędzy analizowanymi badaniami i obserwowano trend niższej wartości efektu w grupie placebo dla bardziej restrykcyjnych kategorii ACR. Badania oceniające guselkumab przeważnie wskazywały na wyższy niż średnia efekt w grupie placebo. Ogółem, obserwowano odwrotną relację pomiędzy ocenianym efektem względnym a wielkością efektu w grupie placebo – badania z większym efektem w grupie placebo wskazywały na mniejszy efekt względny danej interwencji wobec placebo.

### 6.1.6 Wybór modelu statystycznego

Z uwagi na potencjalnie istotny wpływ efektu w grupie placebo danego badania na wynik porównania pośredniego, autorzy metaanalizy sieciowej rozpatrywali, oprócz standardowych modeli bez dopasowania, również modele metaregresji w których analizowany efekt dopasowano względem efektu grupy placebo. Ogółem, NICE DSU (*Dias 2011b*) wskazuje następujące kryteria, które powinny być wzięte pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu modelu metaregresji, zamiast modelu bez dopasowania:

- Oszacowany współczynnik regresji (*beta*) wraz z jego przedziałem wiarygodności wskazujący na istotną zależność pomiędzy zmienną objaśniającą a modelowanym efektem względnym
- W przypadku modelu *random*, odnotowanie mniejszego odchylenia standardowego opisującego zmienność pomiędzy badaniami w porównaniu do modelu bez dopasowania (co wskazywało na większy stopień wyjaśnienia zmienności obserwowanych danych przez model metaregresji)
- Wskaźnik DIC mniejszy w modelu metaregresji mniejszy o 5 lub więcej punktów w porównaniu do wartości tego wskaźnika dla modelu bez dopasowania (wskazanie na lepsze dopasowanie modelu do danych pomimo zwiększenia jego stopnia złożoności)
- Średnia *posterior* całkowitego odchylenia resztowego bliższa całkowitej liczbie ramion ocenianych w poszczególnych badaniach (tzn. liczbie dostępnych punktów danych), co wskazywało na dobre dopasowanie modelu do analizowanych danych

Autorzy metaanalizy sieciowej rozpatrywali wskaźnik DIC oraz całkowite odchylenie resztowe według tych wytycznych. Przypisano jednak większą wagę do pierwszych dwóch kryteriów (istotnego współczynnika beta oraz mniejszego odchylenia standardowego), gdyż według NICE DSU (*Dias 2011b*), przy podejmowaniu decyzji czy dodatkowe zmienne objaśniające powinny być uwzględniane w modelu,

powinno się porównać współczynnik regresji do odchylenia standardowego, jeśli rozpatrywany jest model *random*. Wskaźnik DIC w takim przypadku nie jest wiarygodny, gdyż modele *random* mogą dopasowywać analizowane dane równie dobrze, bez względu na obecną heterogeniczność pomiędzy badaniami. Dlatego w przypadku, gdy rozpatrywany model spełniał pierwsze dwa kryteria, był wybierany jako preferowany model obliczeń. Również gdy współczynnik regresji był zbliżony do granicy istotności statystycznej, a wartość odchylenia standardowego była niższa w modelu metaregresji niż w modelu bez dopasowania, preferowano model metaregresji. Przy wyborze modelu autorzy kierowali się również zgodnością wyników metaanalizy z wynikami poszczególnych badań. Dodatkowo, w oparciu o opinie ekspertów na temat heterogeniczności uwzględnionych badań, ogólnie preferowano model efektów losowych, a model efektów stałych (*fixed*) był wybierany jedynie w przypadku obecności bardzo silnych przesłanek przemawiających za jego wyborem (np. gdy zmienność pomiędzy badaniami nie była uaktualniana przez obserwowane dane, co prowadziło do sprzecznych z obserwowanymi w badaniach wyników). Zestawienie szczegółów odnośnie rozpatrywanych modeli oraz parametrów świadczących o ich dopasowaniu do analizowanych danych podsumowano w osobnych podrozdziałach przy opisie wyników danego punktu końcowego, poświęconych dyskusji wyboru preferowanych modeli.

### 6.1.7 Ocena spójności sieci porównań pośrednich

Autorzy metaanalizy sieciowej analizowali również spójność (ang. *consistency*) ocenianej sieci porównań, czyli zgodność pomiędzy bezpośrednimi wynikami danego porównania, a pośrednimi oszacowaniami. Analizę spójności prowadzono porównując model spójności (tzn. model zakładający spójność danych bezpośrednich oraz pośrednich) z modelem niespójności (ang. *inconsistency model*), w którym uśredniano dane bezpośrednio oceniane (tzn. przyjęto niezależność poszczególnych porównań i nie wprowadzono założeń odnośnie ich możliwej wymiennosci, wyznaczając jedynie wyniki dostępnych porównań bezpośrednich). Dla przykładu, w modelu spójności zakłada się wymiennosc efektów w poszczególnych porównaniach, więc wystarczy wyznaczyć porównania bazowe (efekt względny wobec terapii wybranej jako referencyjna w sieci), a pozostałe możliwe porównania są obliczane w oparciu o wyznaczone efekty bazowe. W modelu niespójności natomiast każde porównanie jest wyznaczone niezależnie i nie oblicza się efektów względnych na podstawie porównań bazowych. Jak jednak zaznaczają autorzy metaanalizy sieciowej, z uwagi na fakt, że większość pętli obecnych w analizowanych sieciach wynikała z uwzględnienia badań wieloramiennych, modele niespójności nie do końca mogły charakteryzować się niedoszacowaniem ocenianych efektów. W związku z czym, ocena wiarygodności uzyskanych

oszacowań była prowadzona głównie w oparciu o ocenę wiarygodności hipotezy wymienialności efektów w sieci porównań, oraz na ocenie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Niemniej jednak przeprowadzono analizę niespójności, w ramach której przedstawiono wykresy zależności odchylenia resztowego dla poszczególnych punktów danych w modelu niespójności, od odchylenia resztowego obserwowano dla punktów danych w modelu spójności, co umożliwiło identyfikację pętli porównań, w których obserwowano niespójność danych. Ogółem, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, model niespójności wykazywał podobne dopasowanie do analizowanych danych co model spójności, co wskazywało, że założenie spójności nie było zaburzone. Ponadto, niektóre punkty na przedstawionych wykresach miały nieco wyższą wartość odchylenia resztowego w modelu niespójności, ale nie odbiegały istotnie od modelu spójności. Dodatkowo, oceniane parametry względne w każdym z modeli były zbliżone, a ich przedziały wiarygodności w znacznej mierze się pokrywały, co wskazywało na brak niespójności wyników analizowanych sieci.

## 6.2 Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów, stosowanych schematów leczniczych, definicji punktów końcowych i dostępnych okresów obserwacji.

### 6.2.1 Metodyka

We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. We wszystkich włączonych próbach wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie badania były sponsorowane, w całości lub częściowo, przez firmy farmaceutyczne.

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT, wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Wyjątek stanowiły badania *IMPACT-2*, *SPIRIT-P1* i *ULTIMATE*, gdzie analiza prowadzona była w ogólnej populacji ITT i badanie *SPIRIT-P2*, gdzie analiza prowadzona była w populacji *per-protocol* (czyli pacjentów z populacji ITT z uwzględnieniem wyłączenie przestrzegających zaleceń dotyczących leczenia, bez istotnych zaburzeń protokołu, z ośrodka bez istotnych problemów z GCP podczas okresu z utrzymaniem podwójnego zaślepienia). Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Włączono 22 badania, oceniające następujące porównania:

- GUS 100 Q8W vs PBO: badania *DISCOVER-1* (publikacja *Deodhar 2020*), *DISCOVER-2* (publikacja *Mease 2020*) i *COSMOS* (publikacja *Coates 2021c*);
- ADA vs PBO: badania *ADEPT* (publikacje *Mease 2005*, *Mease 2009*, *Gladman 2007*, *Mease 2013*, *Landewe 2019*), *SELECT-PsA 1* (publikacja *McInnes 2021c*) i *Genovese 2007*;
- SEC 300 vs ADA: badanie *EXCEED* (publikacje *McInnes 2020*, *Gottlieb 2021a*);
- SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: badania *FUTURE 2* (publikacje *McInnes 2015*, *Coates 2018*, *Kavanaugh 2016*, *McInnes 2017*, *McInnes 2018*, *Coates 2018a*, *Coates 2020a*), *FUTURE 3* (publikacja

*Nash 2018*), *FUTURE 4* (publikacja *Kivitz 2019*), *FUTURE 5* (publikacje *Mease 2018*, *van der Heijde 2020*, *Mease 2021d*) i *MAXIMIZE* (publikacja *Baraliakos 2021*);

- SEC 150/300 vs PBO: badanie *ULTIMATE* (publikacja *D'Agostino 2021*);
- GOL 50 vs PBO: badanie *GO-REVEAL* (publikacje *Kavanaugh 2009*, *Kavanaugh 2013*, *Kavanaugh 2016a*, *Kavanaugh 2012*, *Leu 2019*);
- IFX 5 vs PBO: badanie *IMPACT-2* (publikacje *Antoni 2005*, *Kavanaugh 2006*, *Kavanaugh 2007*, *van der Heijde 2007*);
- ETA 25 vs PBO: badanie *Mease 2004* (publikacje *Mease 2004*, *Mease 2010*);
- TOF 5 vs PBO: badania *OPAL-BEYOND* (publikacje *Gladman 2017*, *Helliwell 2018*, *Strand 2019*, *Merola 2020*) i *OPAL-BROADEN* (publikacje *Mease 2017*, *Helliwell 2018*, *Strand 2019*);
- CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: badanie *RAPID-PsA* (publikacje *Mease 2014*, *Gladman 2014*, *Mease 2015*, *van der Heijde 2018*, *van der Heijde 2014*, *Walsh 2018*);
- IXE 80 Q2W/Q4W vs ADA 40: badanie *SPIRIT-H2H* (publikacje *Mease 2020b*, *Smolen 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO: badanie *SPIRIT-P1* (publikacje *Mease 2017a*, *Coates 2017*, *Gottlieb 2018*, *van der Heijde 2018a*, *Tillett 2019*, *Tillett 2020*, *Chandran 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO: badanie *SPIRIT-P2* (publikacje *Nash 2017*, *Tillett 2019*, *Kavanaugh 2019*, *Nash 2018a*, *Orbai 2021a*).

Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
TNF	<i>ADEPT</i>	<i>Mease 2005, Mease 2009, Mease 2013, Gladman 2007, Strand 2019, Landewe 2019</i>	NCT00646386	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R1;B1;W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 151 vs 162	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	50	Abbott Laboratories
	<i>Genovese 2007</i>	<i>Genovese 2007</i>		<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 51 vs 49	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	16 (Kanada, USA)	Abbott Laboratories
	<i>GO-REVEAL</i>	<i>Kavanaugh 2009, Kavanaugh 2012, Kavanaugh 2013, Kavanaugh 2016a, Leu 2019</i>	NCT00265096	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	GOL 50 vs PBO <sup>1</sup> : 146 vs 113	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	58 (USA, Kanada, Europa)	Centocor, Inc. and Schering-Plough
	<i>IMPACT-2</i>	<i>Antoni 2005, Kavanaugh 2006, Kavanaugh 2007, van der Heijde 2007</i>	NTC00051623	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	IFX 5 vs PBO: 100 vs 100	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku <sup>2</sup>	36 (USA, Kanada, Europa)	Centocor, Inc.
	<i>Mease 2004</i>	<i>Mease 2004, Mease 2010</i>	NCT00317499	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R1;B1;W1)	Tak	ETA 25 vs PBO: 101 vs 104	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	17 (USA)	Immunex Corporation

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
IL-23	RAPID-PsA	Mease 2014, Gladman 2014, Mease 2015, van der Heijde 2014, van der Heijde 2018, Walsh 2018	NCT01087788	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: 138 vs 135 vs 136	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	92 (Am. Pd., Am. łacińska, Europa)	UCB Pharma
	SELECT-PsA 1	McInnes 2021c	NCT03104400	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	ADA 40 vs PBO: 429 vs 423	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	281 w 45 krajach (również w Polsce)	AbbVie
	DISCOVER-1	Deodhar 2020	NCT03162796	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Tak	GUS 100 Q4W vs GUS 100 Q8W vs PBO: 128 vs 127 vs 126	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem	83 w 13 krajach (również w Polsce)	Janssen Research & Development
	DISCOVER-2	Mease 2020	NCT03158285	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Tak	GUS 100 Q4W vs GUS 100 Q8W vs PBO: 245 vs 248 vs 246	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	118 w 13 krajach (również w Polsce)	Janssen Research & Development
	COSMOS	Coates 2021c	NCT03796858	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	Tak	GUS 100 Q8W vs PBO: 189 vs 96	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	84 ośrodki w 13 krajach (również w Polsce)	Janssen Research & Development
IL-17	EXCEED	McInnes 2020, Gottlieb 2021a	NCT02745080	superiority (SEC vs ADA)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 300 vs ADA 40: 426 vs 427	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku;	126 w 26 krajach	Novartis Pharma

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
								bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku		
	FUTURE 2	McInnes 2015, Kavanaugh 2016, McInnes 2017, McInnes 2018, Coates 2018, Coates 2018a, Coates 2020a	NCT01752634	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 300 vs SEC 150 vs PBO <sup>3</sup> : 100 vs 100 vs 98	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	76	Novartis
	FUTURE 3	Nash 2018	NCT01989468	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: 139 vs 138 vs 137	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	74	Novartis Pharma
	FUTURE 4	Kivitz 2019	NCT02294227	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 150 vs PBO <sup>4</sup> : 114 vs 114	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	58 w 13 krajach (również w Polsce)	Novartis Pharma
	FUTURE 5	Mease 2018, van der Heijde 2020, Mease 2021d	NCT02404350	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 300 vs SEC 150 vs PBO <sup>3</sup> : 222 vs 220 vs 332	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	wieloośrodkowe	Novartis Pharma
	MAXIMISE	Baraliakos 2021	NCT02721966	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: 167 vs 165 vs 166	skuteczność: ITT z przydzielonym leczeniem, spełniający kryteria aktywnej choroby; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	97 (Europa, Rosja, Izrael)	Novartis

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	SPIRIT-H2H	Mease 2020b, Smolen 2020	NCT03151551	superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	Tak	IXE 80 Q2W/Q4W vs ADA 40: 283 vs 283	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	131 (międzynarodowe)	Eli Lilly and Company
	SPIRIT-P1	Mease 2017a, Coates 2017, Gottlieb 2018, van der Heijde 2018a, Tillett 2019, Tillett 2020, Chandran 2020	NCT01695239	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak <sup>^</sup>	IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO: 103 vs 107 vs 101 vs 106	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	114 w 15 krajach (w tym 10 w Polsce)	Eli Lilly and Company
	SPIRIT-P2	Nash 2017, Nash 2018a, Kavanaugh 2019, Orbai 2021a	NCT02349295	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO: 123 vs 122 vs 118	skuteczności: analiza <i>per-protocol</i> : ITT + przestrzegające zaleceń dotyczących leczenia, bez istotnych zaburzeń protokołu, z ośrodka bez istotnych problemów z GCP podczas okresu z utrzymaniem podwójnego zaślepienia; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	109 (Azja, Australia, Europa, Am. Pn.)	Eli Lilly and Company
	ULTIMATE	D'Agostino 2021	NCT02662985	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	SEC 150/300 vs PBO: 83 vs 83	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	37 w 17 krajach	Novartis Pharma AG
JAK	OPAL-BEYOND	Gladman 2017, Strand 2019, Hellwell 2018, Merola 2020	NCT01882439	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	TOF 5 vs PBO <sup>5</sup> : 131 vs 131	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	98 (USA, Europa, w tym Polska, Am. Pd., Tajwan)	Pfizer

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	OPAL-BROADEN	Mease 2017, Helliwell 2018, Merola 2020	NCT01877668	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Tak	TOF 5 vs ADA 40 vs PBO <sup>5</sup> : 107 vs 106 vs 105	skuteczności: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	126 (USA, Kanada, Europa, w tym Polska, Meksyk, Tajwan)	Pfizer

- 1 w badaniu obecna również grupa GOL 100 mg – jednak takie dawkowanie golimumabu nie było uwzględniane w niniejszym raporcie;
- 2 wyniki bezpieczeństwa raportowano dla wszystkich grup IFX do 24 tyg. łącznie tj. wyniki dla pacjentów poddanych randomizacji do IFX i pacjentów, którzy omyłkowo otrzymali IFX oraz pacjentów z grupy PBO, którzy w 16 tyg. skorzystali z procedury „early escape” i otrzymywali IFX;
- 3 w badaniu obecna również grupa SEC 75 mg – jednak takie dawkowanie sekukinumabu nie było uwzględniane w niniejszym raporcie;
- 4 w badaniu obecna również grupa SEC 150 bez dawki nasycającej (*no loading dose*), która nie była uwzględniona w niniejszym raporcie;
- 5 w badaniu obecna również grupa TOF 10 mg – jednak takie dawkowanie tofacytynibu nie było uwzględniane w niniejszym raporcie;
- ^ ramię ADA 40 służyło jako aktywne odniesienie do porównania z placebo; badanie nie miało mocy statystycznej do oceny równoważności (*equivalence*) lub niemiejszej skuteczności (*non-inferiority*) IXE w porównaniu z ADA.

### Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opisu sposobu utrzymywania zaślepienia. Z tego względu uznano, że w większości charakteryzowały się one bardzo dobrą jakością, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMiT oceną IIA, a w skali Jadad 5 punktów. Jedynie w próbie *SPIRIT-H2H* nie zastosowano zaślepienia interwencji (zaślepieniu podlegał badacz oceniający wyniki dla niektórych punktów końcowych), co spowodowało obniżenie oceny w skali Jadad do 3 punktów. Dla badań *ADEPT* i *COSMOS* nie przedstawiono szczegółów związanych z przeprowadzeniem procedury randomizacji oraz a dla próby *ADEPT* sposobu utrzymania zaślepienia wśród personelu medycznego, natomiast dla badania *Mease 2004* nie były dostępne informacje o sposobie utajnienia randomizacji, dlatego również w przypadku tych prób zdecydowano o obniżeniu oceny w skali Jadad do 3 punktów.

W tekście i tabelach poniżej zebrano szczegółowe informacje dotyczące procedur randomizacji i zaślepienia w poszczególnych badaniach, w oparciu o które przyznawano punkty w skali Jadad.

Tabela 80. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
	<i>ADEPT</i>	ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup ADA 40 i PBO <sup>2</sup>	lek podawano w identycznych opakowaniach, pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	personel ośrodka dokonujący pomiarów prawdopodobnie podlegał zaślepieniu, gdyż pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	bd. (jednak badanie określono jako <i>double-blind</i> )
	<i>Genovese 2007</i>	z zastosowaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup ADA 40 i PBO	lek podawano w identycznych ampułkostrzykawkach	lek podawano w identycznych ampułkostrzykawkach	badacze podlegali zaślepieniu
	<i>GO-REVEAL</i>	z zastosowaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1,3:1,3) do grup PBO, GOL 50 i GOL 100	leki dostarczano w postaci sterylnego płynu	personel nie miał dostępu do kodów randomizacji	badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji
TNF	<i>IMPACT-2</i>	z wykorzystaniem algorytmu dynamicznego przydziału pacjentów, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup IFX 5 i PBO	podawane leki były przygotowywane przez niepodlegającego zaślepieniu farmaceutę, a lek i placebo miały identyczną postać; personel ośrodka dokonujący podania leku podlegał zaślepieniu; pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych; pacjenci uprawnieni do zmiany interwencji otrzymywali dodatkowe wstrzyknięcia PBO	podawane leki były przygotowywane przez niepodlegającego zaślepieniu farmaceutę; personel ośrodka dokonujący podania leku podlegał zaślepieniu	badacze podlegali zaślepieniu (badanie określono jako <i>double-blind</i> )
	<i>Mease 2004</i>	w stosunku 1:1 do grup	lek i placebo miały identyczną postać, pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu, gdyż pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	badacze podlegali zaślepieniu (badanie określono jako <i>double-blind</i> )

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
IL-23	<i>RAPID-PsA</i>	z zastosowaniem system IVRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup PBO: CERT 400: CERT 200	lek podawano w nieoznaczonych ampułkostrzykawkach	lek podawano w nieoznaczonych ampułkostrzykawkach; z uwagi na nieznaczne różnice w przezroczystości leku i PBO personel podający lek był niezaślepiony, jednak nie brał udziału w procedurach związanych z oceną skuteczności/bezpieczeństwa; stosowano procedury ograniczające komunikację osób podających leki z badaczami i sponsorem	badacze podlegali zaślepieniu; personel podający lek był niezaślepiony, jednak nie brał udziału w procedurach związanych z oceną skuteczności/bezpieczeństwa; stosowano procedury ograniczające komunikację osób podających leki z badaczami i sponsorem
	<i>SELECT-PsA 1</i>	z zastosowaniem systemu IRT, ze stratyfikacją, w stosunku 2:2:1:1:1 do grup UPA 15: UPA 30: ADA 40: PBO: PBO	leki podawane były w postaci UPA w tabletkach i dopasowanego do niego PBO (dostarczanych w butelkach) oraz ADA w ampułkostrzykawkach i dopasowanym do niego PBO (dostarczanego w pudełkach po 2 ampułkostrzykawki)	leki były dostarczane w identycznych napełnionych ampułkostrzykawkach w opakowaniach lub butelkach z tabletkami z nieidentyfikującymi etykietami	badacze oraz przedstawiciele sponsora podlegali zaślepieniu
	<i>DISCOVER-1</i>	z wykorzystaniem systemu IWRS – komputerowo generowane bloki randomizacyjne ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO	leki były dostarczane w identycznych napełnionych strzykawkach z nieidentyfikującymi etykietami, a pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania	leki były dostarczane w identycznych napełnionych strzykawkach z nieidentyfikującymi etykietami, a pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania	badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji; całkowite odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było wyłącznie w przypadku zakończenia badania oraz zamknięcia bazy danych klinicznych
	<i>DISCOVER-2</i>	z wykorzystaniem systemu IWRS – komputerowo generowane bloki randomizacyjne, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO	leki były dostarczane w identycznych pojemnikach, w identycznych jednorazowych napełnionych ampułkostrzykawkach połączonych z pasywną osłoną igły UltraSafe PLUS™ (PFS-U), z nieidentyfikującymi etykietami;	leki były dostarczane w identycznych pojemnikach, w identycznych jednorazowych napełnionych ampułkostrzykawkach połączonych z pasywną osłoną igły UltraSafe PLUS™ (PFS-U), z nieidentyfikującymi etykietami;	badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji; całkowite odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było wyłącznie w przypadku zakończenia

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
			pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania	pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania	badania oraz zamknięcia bazy danych klinicznych
	<i>COSMOS</i>	ze stratyfikacją, w stosunku 2:1 do grup GUS 100 Q4W i PBO	pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień (leków lub PBO) w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów	badacze (w tym niezależny badacz oceniający stawy) oraz personel podający lek podlegali zaślepieniu	badacze (w tym niezależny badacz oceniający stawy) oraz personel podający lek podlegali zaślepieniu,
IL-17	<i>EXCEED</i>	z wykorzystaniem systemu IRS – komputerowo generowane bloki randomizacyjne, w stosunku 1:1 do grup SEC 300 i ADA 40	pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień (leków lub PBO) w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów; personel podający lek był niezaślepiony, jednak nie brał udziału w procedurach związanych z oceną skuteczności/bezpieczeństwa; personel podający lek stosował środki (zasłony, opaski na oczy itp.) zapobiegające zniesieniu zaślepienia pacjentów	badacze i personel ośrodka dokonujących pomiarów (oprócz osób podających leki) pozostawali zaślepieni	badacze i personel ośrodka dokonujących pomiarów (oprócz osób podających leki) pozostawali zaślepieni
	<i>FUTURE 2</i>	z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1:1 do grup SEC 300, SEC 150, SEC 75 i PBO	leki dostarczano w identycznych ampułkostrzykawkach	personel ośrodka podający leki i dokonujący pomiarów pozostawał zaślepiony	badacze pozostawali zaślepieni
	<i>FUTURE 3</i>	z wykorzystaniem systemu IRT, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup SEC 300, SEC 150 i PBO	leki dostarczano w identycznych automatycznych wstrzykiwaczach; pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknień w tych samych	personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu, gdyż pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	badacze pozostawali zaślepieni

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
			punktach czasowych (pacjenci samodzielnie podawali sobie leki)		
	<i>FUTURE 4</i>	z wykorzystaniem systemu IRT, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup SEC 150, SEC 150 bez dawki nasycającej i PBO	pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych	bd.	badacze pozostawali zaślepieni
	<i>FUTURE 5</i>	z wykorzystaniem systemu IRT, ze stratyfikacją, w stosunku 2:2:2:3 do grup SEC 300, SEC 150, SEC 150 bez dawki nasycającej i PBO	leki dostarczano w identycznych automatycznych wstrzykiwaczach; pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych (pacjenci samodzielnie podawali sobie leki)	personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu, gdyż pacjenci samodzielnie podawali sobie leki	badacze pozostawali zaślepieni
	<i>MAXIMISE</i>	z wykorzystaniem systemu IRT, w stosunku 1:1:1 do grup SEC 150, SEC 300 i PBO	leki dostarczano w identycznych ampułkostrzykawkach, pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka oraz personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu i nie mieli dostępu do kodów randomizacji	badacze pozostawali zaślepieni i nie mieli dostępu do kodów randomizacji
	<i>SPIRIT-H2H</i>	z zastosowaniem system IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup IXE 80 Q2W/Q4W i ADA 40	–	–	–
	<i>SPIRIT-P1</i>	z zastosowaniem system IVRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1:1 do grup IXE 80 Q2W, IXE 80 Q4W, ADA 40 i PBO	pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka oraz personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu	badacze pozostawali zaślepieni
	<i>SPIRIT-P2</i>	z wykorzystaniem komputerowo generowanych sekwencji randomizacyjnych, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup IXE 80 Q2W, IXE 80 Q4W i PBO	leki dostarczano w identycznych ampułkostrzykawkach, pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka oraz personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu	badacze pozostawali zaślepieni

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
			pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
	<i>ULTIMATE</i>	z wykorzystaniem systemu IRT, w stosunku 1:1 do grup SEC 150/300:PBO	leki dostarczano w identycznych ampułkostrzykawkach, pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka oraz personel ośrodka dokonujący pomiarów podlegał zaślepieniu; zaślepieniu nie podlegała wykwalifikowana pielęgniarka/farmaceuta, który kontaktował się z IRT w celu pozyskania informacji o przypisanym leczeniu oraz przygotowania podawanego leczenia	badacze pozostawali zaślepieni i nie mieli dostępu do kodów randomizacji, z wyjątkiem bioanalityka, który miał dostęp do list randomizacji wyłącznie w celu oceny immunogenności
	<i>OPAL-BEYOND</i>	z zastosowaniem systemu IVRS, w stosunku 2:2:1:1 do grup TOF 5, TOF 10, PBO → TOF 5 i PBO → TOF 10	leki dostarczano w identycznych tabletkach, pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę tabletek w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka, personel ośrodka dokonujący pomiarów oraz przedstawiciele sponsora podlegali zaślepieniu i nie mieli dostępu do kodów randomizacji	badacze pozostawali zaślepieni i nie mieli dostępu do kodów randomizacji
JAK	<i>OPAL-BROADEN</i>	z zastosowaniem systemu IVRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1:1 TOF 5, TOF 10, ADA 40 i PBO	leki dostarczano w identycznych ampułkostrzykawkach i tabletkach, pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć i tabletek w tych samych punktach czasowych	personel ośrodka, personel ośrodka dokonujący pomiarów oraz przedstawiciele sponsora podlegali zaślepieniu i nie mieli dostępu do kodów randomizacji	badacze pozostawali zaślepieni i nie mieli dostępu do kodów randomizacji

IRT z ang. *Interactive Response Technology*;

IVRS z ang. *Interactive Web Response System*;

IWRS z ang. *Interactive Voice Response System*;

1 dotyczy pierwszego z przeprowadzonym procesów randomizacji w przypadku badań, gdzie przeprowadzana była re-randomizacja;

2 stosunek wyliczony na podstawie liczby chorych poddanych randomizacji.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W większości badań włączonych do porównania pośredniego zawarto informację o stratyfikacji w trakcie randomizacji ze względu na określone czynniki (wyjątek stanowiły próby *Mease 2004*, *EXCEED*, *MAXIMISE*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN* i *ULTIMATE*). Najczęstszym czynnikiem stratyfikacyjnym było uprzednio stosowane przez chorych leczenie – csDMARDs/MTX lub TNFi. Uwzględniano także inne parametry stratyfikacji: zaawansowanie łuszczycy (próby *ADEPT* i *SPIRIT-H2H*), kraj/ośrodek (badania *IMPACT-2*, *RAPID-PsA*, *SPIRIT-P2*) oraz wynik CRP (wyłącznie w badaniu *DISCOVER-2*). Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	zaawansowanie łuszczycy	uprzednio stosowane leczenie			kraj/ośrodek	inne
			MTX	csDMARDs	TNFi		
	<i>ADEPT</i>	✓ <sup>1</sup>	✓ <sup>2</sup>				
	<i>Genovese 2007</i>			✓ <sup>2</sup>			
	<i>GO-REVEAL</i>		✓ <sup>2</sup>				
TNF	<i>IMPACT-2</i>		✓			✓	
	<i>Mease 2004</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>RAPID-PsA</i>				✓	✓	
	<i>SELECT-PsA 1</i>	✓ <sup>1</sup>					✓ <sup>3</sup>
	<i>DISCOVER-1</i>			✓ <sup>2</sup>	✓ <sup>2</sup>		
IL-23	<i>DISCOVER-2</i>			✓ <sup>2</sup>			✓ <sup>4</sup>
	<i>COSMOS</i>			✓ <sup>2</sup>	✓ <sup>5</sup>		
	<i>EXCEED</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>FUTURE 2</i>				✓ <sup>6</sup>		
	<i>FUTURE 3</i>				✓ <sup>6</sup>		
	<i>FUTURE 4</i>				✓ <sup>6</sup>		
	<i>FUTURE 5</i>				✓ <sup>6</sup>		
IL-17	<i>MAXIMISE</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>SPIRIT-H2H</i>	✓ <sup>6</sup>	✓				
	<i>SPIRIT-P1</i>			✓ <sup>7</sup>			✓
	<i>SPIRIT-P2</i>				✓ <sup>8</sup>	✓	
	<i>ULTIMATE</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
JAK	<i>OPAL-BEYOND</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Klasa leków	Badanie	zawansowanie łuszczycy	uprzednio stosowane leczenie			kraj/ośrodek	inne
			MTX	csDMARDs	TNFi		
	OPAL-BROADEN	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

- 1 BSA  $\geq 3\%$  vs  $< 3\%$ ;
- 2 tak vs nie;
- 3 aktualne leczenie vs brak aktualnego leczenia  $\geq 1$  niebiologicznym DMARD, obecność vs brak zapalenia palców (*dactylitis*), obecność vs brak zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*); wyjątek stanowi pacjenci z Chin i Japonii, u których stosowano wyłącznie stratyfikację z uwagi na BSA  $\geq 3\%$  vs  $< 3\%$ ;
- 4 najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu ( $< 2,0$  mg/dl vs  $\geq 2,0$  mg/dl);
- 5 liczba wcześniej stosowanych leków anti-TNF $\alpha$  1 lub 2;
- 5 pacjenci nieleczeni wcześniej TNFi (*anti-TNF-naive*) vs pacjenci stosujący wcześniej TNFi przerywający terapię z uwagi na nieadekwatną odpowiedź, względy bezpieczeństwa lub nietolerancję (*anti-TNF-IR*);
- 6 pacjenci z umiarkowaną vs ciężką łuszczycą (PASI  $\geq 12$ , BSA  $\geq 10\%$  i sPGA [z ang. *Static Physician's Global Assessment*]  $\geq 3$ );
- 7 pacjenci wcześniej leczeni vs pacjenci leczeni obecnie vs pacjenci wcześniej nieleczeni;
- 8 nieadekwatna odpowiedź na leczenie 1 TNFi vs odpowiedź na leczenie 2 TNFi vs nietolerancja TNFi.

Podsumowanie informacji dotyczących okresu obserwacji oraz zasad zmiany interwencji we włączonych próbach klinicznych przedstawia Tabela 82. W większości badań (z wyjątkiem prób *ADEPT*, *EXCEED*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*) chorzy mieli możliwość, dopuszczonej protokołem, zmiany stosowanego leczenia (w części publikacji określanej jako „*early escape*”), w celu szybszego otrzymania aktywnego leczenia w przypadku chorych z grup PBO (*COSMOS*) lub w przypadku pacjentów z ramion interwencji leczenia aktywnego w wyższej dawce (badanie *GO-REVEAL*) lub stworzenia możliwości otrzymania lub modyfikacji dodatkowego leczenia towarzyszącego (próby *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*, *DISCOVER-1* i *2*). Możliwość ta była dostępna dla chorych z brakiem/niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (*non-responders/inadequate response*) wg kryteriów ACR dotyczących poprawy w zakresie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w porównaniu do wartości wyjściowej, przy czym kryteria te były zróżnicowane – wymagano nieuzyskania  $\geq 5\%$  poprawy w tym zakresie (badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*),  $\leq 10\%$  poprawy (próby *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *RAPID-PsA*) lub  $\leq 20\%$  poprawy (badania *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*). W pozostałych badaniach nie sformułowano takiego warunku zmiany terapii. W próbie *Genovese 2007* po 12 tygodniu wszyscy pacjenci znajdujący się w badaniu rozpoczynali terapię ADA 40, w badaniu *Mease 2004* po 24 tygodniu wszyscy chorzy otrzymywali ETA 25 (w obu przypadkach po zniesieniu zaślepienia), a w badaniu *ULTIMATE* wszyscy pacjenci po 12 tygodniu otrzymywali SEC 150/300. W badaniu *MAXIMIZE* w 12 tygodniu chorych z grupy PBO poddawano re-randomizacji do grup SEC 150 i SEC 300, natomiast a w próbach *OPAL-BEYOND* i *OPAL-BROADEN* w 12 tygodniu pacjenci z grupy PBO zmieniali interwencję na TOF 5 lub TOF 10, jednak randomizacja była przeprowadzana już na początku badania (we wszystkich wymienionych próbach leczenie po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu).

Głównym punktem końcowym w większości z uwzględnionych w porównaniu pośrednim badań była odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology*, ACR20. Wyjątek stanowiły próby *SPIRIT-H2H*, w której oceniano odsetek chorych osiągających jednocześnie odpowiedź na leczenie ACR50 i PASI 100), badanie *MAXIMISE*, w którym stosowano kryteria oceny *Assessment of SpondyloArthritis international Society*, ASAS20 oraz badanie *ULTIMATE*, gdzie głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie oceniana kryteriami *Global OMERACT-EULAR Synovitis Score* (GLOESS). W obu przypadkach różnice te wynikały ze sposobu oceny odpowiedzi właściwego dla populacji włączanej do tych prób, ponieważ w badaniu *SPIRIT-H2H* brali udział pacjenci z jednoczesnym ŁZS oraz aktywnymi zmianami w przebiegu łuszczycy plackowatej i BSA  $\geq 3\%$  w trakcie skryningu i na wizycie wyjściowej, w badaniu *MAXIMISE* wyłącznie pacjenci z aktywną postacią osiową ŁZS, a w próbie *ULTIMATE* wyłącznie chorzy z aktywnym ŁZS i aktywnym zapaleniem błony maziowej stawów.

Okres obserwacji dla odcięcia danych dla głównych punktów końcowych we włączonych próbach mieścił się w zakresie od 12 do 24 tygodni, z wyjątkiem próby *EXCEED*, gdzie był dłuższy i trwał do 52 tygodnia. Należy jednak zauważyć, że dla badania *EXCEED* były dostępne również wyniki z 24 tygodnia obserwacji, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, jako bardziej zbliżone do innych badań oceniających sekukinumab (szczegółowe zestawienie dotyczące punktów końcowych ujętych w porównaniu pośrednim oraz okresów obserwacji, z których wykorzystano wyniki prezentuje Tabela 83.).

Dla większości badań okresy odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim uwzględniały wyłącznie ocenę pacjentów przed możliwością zmiany interwencji. Wyjątkiem były badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *FUTURE 2* i *FUTURE-3* oraz *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*, gdzie procedura *early escape* możliwa była w już 16 tygodniu, przed oceną dla punktów końcowych wybranych do analizy, która miała miejsce w 24 tygodniu. W przypadku oceny w badaniu *DISCOVER-1* zastosowano jednak zasadę, że pacjenci zmieniający interwencję traktowani będą w analizach jako osoby spełniające kryteria niepowodzenia leczenia (*treatment failure*) i uznawani jako osoby bez odpowiedzi na leczenie (*non-responders*) lub nieosiągające poprawy w zakresie ciągłych punktów końcowych. Podobnie w badaniach *FUTURE-2*, *FUTURE-3*, *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* osoby z niewystarczającą odpowiedzią w 16 tyg. traktowano jako osoby bez odpowiedzi na leczenie. Takie samo założenie, jak przyjęte w próbie *DISCOVER-1* planowane było w przypadku analiz w badaniu *DISCOVER-2*, jednak po zmianie protokołu badania w 23 stycznia 2018 r. (*Amendment 1*) pacjenci ci nie byli uwzględnieni jako osoby spełniające kryteria niepowodzenia leczenia, a wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie z leczeniem przypisanym w trakcie randomizacji, wśród pacjentów którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W

wymienionych próbach udział pacjentów zmieniających interwencję mieścił się w zakresie 2,3% do 63,5% (*DISCOVER-1* – GUS 100 Q4W: 2,3%, GUS 100 Q8W: 3,1%, PBO: 19,0%; *DISCOVER-2* – GUS 100 Q4W: 4,9%; GUS 100 Q8W: 6,5%; PBO: 15,4%; *COSMOS* – GUS 100 Q8W: 21% [z tym, że u 6,3% opcja ta została zastosowana błędnie]; PBO: 47% pacjentów [z tym, że u 8,3% opcja ta została zastosowana błędnie]; *FUTURE-2* – PBO: 56,1%; *FUTURE-3* – PBO: 63,5%; *SPIRIT-P1* – ADA: 8,9%; PBO: 25,5%; *SPIRIT-P2* – PBO: 27,1%) (informacje o odsetkach chorych zmieniających interwencje we wszystkich próbach zebrano także w tabeli poniżej i Tabela 84).

Tabela 82. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
	<i>ADEPT</i>	–	–	–	12 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo)
	<i>Genovese 2007</i>	w 12 tyg. wszyscy chorzy → ADA 40 bez zaślepienia	nd.	po zniesieniu zaślepienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA 40: 51 (100%*)</li> <li>• PBO → ADA 40: 46 (90,2%*)</li> </ul>	12 tyg. (ACR20)	12 tyg. (z kontrolą placebo), 24 tyg. leczenia aktywnego
TNF	<i>GO-REVEAL</i>	w 16 tyg. „early escape” PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → GOL 50 mg, GOL 50 mg chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → GOL 100 mg, GOL 100 mg chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → kontynuacja GOL 100 mg z utrzymaniem zaślepienia	wszyscy chorzy z < 10% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GOL 50 → GOL 100: 28 (19,2%*)</li> <li>• PBO → GOL 50: 57 (50,4%*)</li> </ul>	14 tyg. (ACR20)	16 tyg. (z kontrolą placebo), 16-24 tyg. (early escape)
	<i>IMPACT-2</i>	w 16 tyg. „early escape” PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → IFX 5 mg w tyg 16, 18 i 22, IFX 5 mg chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → kontynuacja IFX 5 mg z utrzymania zaślepienia poprzez podanie PBO w tyg. 16 i 18	wszyscy chorzy z < 10% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5: 9 (9%)</li> <li>• PBO → IFX 5: 47 (47%)</li> </ul>	14 tyg. (ACR20)	16 tyg. (z kontrolą placebo), 16-24 tyg. (early escape), 54 tyg. leczenia aktywnego

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
	<i>Mease 2004</i>	w 24 tyg. PBO wszyscy chorzy → ETA 25	zmiana leczenia możliwa była po zniesieniu zaślepienia	po zniesieniu zaślepienia: • ETA 25: 87 (68%) • PBO → ETA 25: 81 (78%)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. + 48 tyg. fazy wydłużonej
	<i>RAPID-PsA</i>	w 14 i 16 tyg. „early escape” PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → CERT 200 i CERT 400; w 24 tyg. PBO wszyscy chorzy R → CERT 200 i CERT 400	wszyscy chorzy z < 10% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów; leczenie otrzymywane po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu	ES: • PBO → CERT 200: 30 (22,1%*) • PBO → CERT 400: 29 (21,3%*)	12 tyg. (ACR20), 24 tyg. (mTSS)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 48 tyg. (utrzymanie zaślepienia), 216 tyg. fazy wydłużonej
	<i>SELECT-PsA 1</i>	–	–	–	12 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo),
	<i>DISCOVER-1</i>	w 16 tyg. „early escape” wszyscy chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → wcześniejsze opuszczenie badania, kontynuowanie przypisanego leczenia, rozpoczęcie leczenia wspomagającego w 24 tyg. PBO wszyscy chorzy → GUS 100 Q4W	w 16 tyg.: wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	ES: • GUS 100 Q4W: 3 (2,3%*) • GUS 100 Q8W: 4 (3,1%*) • PBO: 24 (19,0%*)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 60 tyg. leczenia aktywnego
IL-23	<i>DISCOVER-2</i>	w 16 tyg. „early escape” wszyscy chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → wcześniejsze opuszczenie badania, kontynuowanie przypisanego leczenia, rozpoczęcie leczenia wspomagającego w 24 tyg. PBO wszyscy chorzy → GUS 100 Q4W	w 16 tyg.: wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	ES: • GUS 100 Q4W: 12 (4,9%*) • GUS 100 Q8W: 16 (6,5%*) • PBO: 38 (15,4%*)		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
	COSMOS	w 16 tyg. „early escape” wszyscy chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → wcześniejsze opuszczenie badania, GUS- kontynuowanie przypisanego leczenia, PBO – rozpoczęcie GUS w tyg. 16 i 20, w obu grupach rozpoczęcie lub zwiększenie dawki leczenia wspomagającego w 24 tyg. PBO wszyscy chorzy → GUS 100 Q4W	w 16 tyg.: wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	ES: • GUS 100 Q8W: 39 (21%) • PBO: 45 (47%)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 24 tyg. leczenia aktywnego
	EXCEED	–	–	–	52 tyg. (ACR20)	52 tyg. (z aktywną kontrolą)
	FUTURE 2	w 16 tyg. PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300; w 24 tyg. PBO chorzy z wystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300		W 16 tyg.: • PBO → SEC 300: 28 (28,6%*) • PBO → SEC 150: 27 (27,6%*)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 52 tyg. leczenia aktywnego
IL-17	FUTURE 3	w 16 tyg. PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300; w 24 tyg. PBO chorzy z wystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300	< 20% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej liczby tkliwych i opuchniętych stawów	W 16 tyg.: • PBO → SEC 300: 44 (32,1%*) • PBO → SEC 150: 43 (31,4%*)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 52 tyg. leczenia aktywnego
	FUTURE 4	w 16 tyg. PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300; w 24 tyg. PBO chorzy z wystarczającą odpowiedzią R→ SEC 150 i SEC 300		W 16 tyg.: • PBO → SEC 300 i PBO → SEC 150: 77 (67,5%*)	16 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 104 tyg. leczenia aktywnego

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
	<i>FUTURE 5</i>	w 16 tyg. PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → SEC 150 i SEC 300; w 24 tyg. PBO chorzy z wystarczającą odpowiedzią R → SEC 150 i SEC 300		bd.	16 tyg. (ACR20)	24 tyg. (z kontrolą placebo), 112 tyg. leczenia aktywnego
	<i>MAXIMISE</i>	w 12 tyg. re-randomizacja PBO wszyscy chorzy re-R → SEC 150 i SEC 300	nd.	re-R: • PBO → SEC 300: 81 (48,8%*) • PBO → SEC 150: 80 (48,2%*)	12 tyg. (ASAS20)	52 tyg.
	<i>SPIRIT-H2H</i>	–	–	–	24 tyg. (ACR50, PASI100)	52 tyg.
	<i>SPIRIT-P1</i>	w 16 tyg. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → dodanie lub modyfikacja dodatkowego leczenia; IXE Q2W i IXE Q4W → kontynuacja leczenia bez zmian; PBO i ADA chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → IXE Q2W i IXE Q4W; w 24 tyg. ADA i PBO wszyscy chorzy R → IXE Q2W i IXE Q4W	wszyscy chorzy z niewystarczającą poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	W 16 tyg.: • ADA → IXE 80 Q2W: 4 (3,96%*) • ADA → IXE 80 Q4W: 5 (4,95%*) • PBO → IXE 80 Q2W: 14 (13,2%*) • PBO → IXE 80 Q4W: 13 (12,3%*)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg. (utrzymanie zaślepienia), 52 tyg. i 156 tyg. fazy wydłużonej
	<i>SPIRIT-P2</i>	w 16 tyg. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → dodanie lub modyfikacja dodatkowego leczenia; IXE Q2W i IXE Q4W → kontynuacja leczenia bez zmian;	wszyscy chorzy z niewystarczającą poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów	• PBO → IXE Q2W i PBO → IXE Q4W: 32 (27,1%*)	24 tyg. (ACR20)	24 tyg.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Odcięcie danych dla głównego punktu końcowego	Całkowity okres badania
		PBO chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → IXE Q2W i IXE Q4W				
	ULTIMATE	w 12 tyg. PBO wszyscy chorzy → SEC 150/300 w 24 tyg. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → wykluczenie z badania	w 12 tyg.: zniesienie zaślepienia w 24 tyg.: < 20% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej podczas leczenia SEC 150/300 liczby tkliwych i opuchniętych stawów	w 12 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO → SEC 150/300: 79 (95,2%*)</li> <li>• SEC 150/300: 82 (98,8%*)</li> </ul>	12 tyg. (GLOESS – główny punkt końcowy; ACR20, ACR50 – drugorzędowe punkty końcowe)	52 tyg.
JAK	OPAL-BEYOND	w 12 tyg. PBO wszyscy chorzy → TOF 5 i TOF 10 (już na początku badania R do konkretnych dawek TOF)	nd. leczenie otrzymywane po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO → TOF 5: 66 (50,4%*)</li> <li>• PBO → TOF 10: 65 (49,6%*)</li> </ul>	12 tyg. (ACR20, HAQ-DI)	24 tyg.
	OPAL-BROADEN	w 12 tyg. PBO wszyscy chorzy → TOF 5 i TOF 10 (już na początku badania R do konkretnych dawek TOF)	nd. leczenie otrzymywane po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO → TOF 5: 52 (49,5%*)</li> <li>• PBO → TOF 10: 53 (50,5%*)</li> </ul>	12 tyg. (ACR20, HAQ-DI)	52 tyg.

ES *early escape*;

GLOESS *Global OMERACT-EULAR Synovitis Score*;

R randomizacja;

→ zmiana interwencji na.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 83. Okres odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji po tygodniu:	Odcięcie danych dla oceny [tygodnie]:											
			ACR 20	ACR 50	ACR 70	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PsARC	HAQ-DI	vdH-S	AEs	SAEs
TNF	<i>ADEPT</i>	—	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<i>Genovese 2007</i>	12	12	12	12					12	12		12	12
	<i>GO-REVEAL</i>	16 (ES)	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	<i>IMPACT 2</i>	16 (ES)	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	<i>Mease 2004</i>	24	24	24	24					24	24			24
	<i>RAPID-PSA</i>	14-16 (ES) i 24	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<i>SELECT-PsA 1</i>	—	12	12	12		12	12	12	12	12	12	12	12
IL-23	<i>DISCOVER-1</i>	16 (ES) i 24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	<i>DISCOVER-2</i>	16 (ES) i 24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	<i>COSMOS</i>	16 (ES) i 24	24	24	24	24	24	24	24	24	24		24	24
IL-17	<i>EXCEED</i>	—	24	24				24			24			
	<i>FUTURE 2</i>	16 i 24	24	24	24		24	24		24	24		24	24
	<i>FUTURE 3</i>	16 i 24	24	24			24	24			24		24	24
	<i>FUTURE 4</i>	16 i 24	16	16	16		16	16						
	<i>FUTURE 5</i>	16 i 24	16	16	16		16	16		16	16	16	16	16
	<i>MAXIMISE</i>	12	12								12		12	12

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Zmiana interwencji po tygodniu:	Odcięcie danych dla oceny [tygodnie]:											
			ACR 20	ACR 50	ACR 70	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PsARC	HAQ-DI	vdH-S	AEs	SAEs
	<i>SPIRIT-P1</i>	16 i 24	24	24	24		24	24	24	24	24	24	24	24
	<i>SPIRIT-P2</i>	16	24	24	24		24	24	24	24	24		24	24
	<i>SPIRIT-H2H</i>	—	24	24	24		24	24	24				24	24
	<i>ULTIMATE</i>	12	12	12	12						12		12	12
JAK	<i>OPAL-BEYOND</i>	12	12	12	12		12	12		12	12		12	12
	<i>OPAL- BROADEN</i>	12	12	12	12		12	12		12	12		12	12

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej pełny okres obserwacji (tj. do momentu odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) zgodnie z przydziałem leczenia w momencie randomizacji ukończyła zdecydowana większość (od 79% do 98,8%) pacjentów poddanych randomizacji do grup leczenia aktywnego. Wyjątkiem była próba *GO-REVEAL*, gdzie okres ten ukończyło 76% pacjentów z grupy GOL 50 przy czym były to dane z 16 tyg. obserwacji, wyłącznie dla chorych bez zmiany interwencji w obrębie tej grupy na GOL 100 (zmiany takiej dokonało 28 [19,2%] pacjentów spośród których wszyscy ukończyli 24 tygodniowy okres badania). Po uwzględnieniu pacjentów, którzy przeszli do grupy GOL 100 1037/146 (93,8%) pacjentów przydzielonych do grupy PBO ukończyło 24 tygodniowy okres badania.

W grupach stanowiących ramiona komparatorów w poszczególnych próbach odsetki chorych, którzy ukończyli pełny okres obserwacji (tj. do momentu odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) były bardziej zróżnicowane i mieściły się w zakresie 46%-97% w przypadku grup z PBO i 79-96% w przypadku badań, gdzie komparatorem było leczenie aktywne ADA 40. Spośród badań, gdzie komparatorem było PBO najniższy odsetek odnotowano w próbach *GO-REVEAL* i *Mease 2004*. W badaniu *Mease 2004* wyniósł on 69% w 24 tyg., jednak w badaniu tym pacjenci grupy PBO nie mieli możliwości zmiany interwencji przed zakończeniem 24 tygodniowego okresu obserwacji i odnotowano wysoki odsetek pacjentów z przedwczesnym zakończeniem udziału w badaniu z uwagi na nieskuteczność terapii (22,1%). Z kolei w badaniu *GO-REVEAL* spośród pacjentów oryginalnie przydzielonych do grupy PBO badanie ukończyło 46% chorych [dane wyłącznie dla chorych bez zmiany interwencji w obrębie tej grupy], jednak po uwzględnieniu pacjentów, którzy przeszli do grupy GOL 50 udział pacjentów, którzy ukończyli 24 tygodniowy okres badania wzrasta do 89,4% (101/113). W badaniu *EXCEED*, gdzie komparatorem był ADA 40 24-tygodniowy okres obserwacji ukończyło jedynie 79,2% pacjentów (znamienne różnice pomiędzy grupą SEC 300 vs ADA 40,  $p = 0,002$ ), co jak wskazują autorzy wynikało głównie z braku skuteczności terapii i AEs oraz zwiększonej częstości ostrych (*acute*) reakcji w miejscu podania w ramieniu ADA 40.

Przyczyny wykluczenia z badań i przerywania leczenia były na ogół zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które ukończyły pełen okres oceny dla głównego punktu końcowego w analizowanych badaniach.

Tabela 84. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>A</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
TNF	<i>ADEPT (Mease 2005, Mease 2009, Mease 2013, Gladman 2007, Strand 2019)</i>	ADA 40	315	153	151 (98,7%*)	151 (98,7%*)	151 (98,7%*)	–	–	11 (7,2%*)	3 (2,0%*)	1 (0,6%*)	0 (0%)	140 (91,5%*) 24 tyg.
		PBO		162	162 (100%*)	162 (100%*)	162 (100%*)	–	–	12 (7,4%*)	1 (0,6%*)	4 (2,5%*)	1 (0,6%*)	149 (92,0%*) 24 tyg.
	<i>Genovese 2007</i>	ADA 40	102	51	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	zniesienie zaślepienia	•ADA 40: 51 (100%*) <sup>1</sup>	1 (2,0%*)	1 (2,0%*)	0 (0%)	0 (0%)	50 (98,0%*) 12 tyg.
		PBO		51	49 (96,1%*)	49 (96,1%*)	49 (96,1%*)		•ADA 40: 46 (90,2%*)	3 (6,1%*)	1 (2,0%*)	1 (2,0%*)	0 (0%)	46 (90,2%*) 12 tyg.
	<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	GOL 50	405 <sup>2</sup>	146	146 (100%)	146 (100%)	146 (100%)	NO	•GOL 100: 28 (19,2%*)	7 (4,8%*)	2 (1,4%*)	1 (0,7%*) <sup>3</sup>	1 (0,7%*)	111 (76,0%*) <sup>3</sup> 16 tyg.
		PBO		113	113 (100%)	113 (100%)	113 (100%)	NO	•GOL 50: 57 (50,4%*)	10 (8,8%*)	4 (3,5%*)	2 (1,8%*) <sup>3</sup>	1 (0,9%*)	52 (46,0%*) <sup>3</sup> 16 tyg.
	<i>IMPACT-2 (Antoni 2005)</i>	IFX 5	200	100	100 (100%)	100 (100%)	150 <sup>4</sup>	WO: 91	•IFX 5: 91 (91%*)	12 (13,2%*)	5 (5,5%*)	0 (0%)	2 (2,2%*)	85 (93,4%) 24 tyg.
								NO: 9	•IFX 5: 9 (9%*) <sup>5</sup>	1 (11,1%*)	0 (0%)	1 (11,1%*)	0 (0%)	8 (88,9%) 24 tyg.
		PBO	100	97 (97%)	100 (100%)	97 (97%)	WO: 53	•PBO: 53 (53%*)	9 (17,0%*)	1 (1,9%*)	2 (3,8%*)	1 (1,9%*)	47 (88,7%) 24 tyg.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
								NO: 47	• IFX 5: 47 (47%) <sup>5</sup>	2 (4,3%*)	1 (2,1%*)	0 (0%)	0 (0%)	45 (95,7%) 24 tyg.
	Mease 2004	ETA 25	205	101	101 (100%)	101 (100%)	101 (100%)	zniesienie zaślepienia <sup>5</sup>	• ETA 25: 87 (68%)	8 (7,9%*)	1 (1,0%*)	5 (4,9%*)	1 (1,0%*)	93 (92%) 24 tyg.
		PBO		104	104 (100%)	104 (100%)	104 (100%)		• ETA 25: 81 (78%)	32 (30,8%*)	1 (1,0%*)	23 (22,1%*)	3 (2,9%*)	72 (69%) 24 tyg.
	RAPID-PsA (Mease 2013)	CERT 200	409	138	138 (100%)	138 (100%)	138 (100%)	ND		10 (7,2%*)	4 (2,9%*)	bd.	1 (0,7%*)	128 (92,7%*) 24 tyg.
		CERT 400		135	135 (100%)	135 (100%)	135 (100%)	ND		15 (11,1%*)	7 (5,2%*)	1 (0,7%*)	1 (0,7%*)	120 (88,9%*) 24 tyg.
		PBO <sup>7</sup>		136	136 (100%)	136 (100%)	136 (100%)	WO: 62 (45,6%*)	• PBO: 62 (45,6%*)	15 (11,0%*)	2 (1,5%*)	2 (1,5%*)	4 (2,9%*)	61 (98,4%*) 24 tyg.
								NO: 59 (43,4%*)	• CERT 200: 30 (22,1%*)				30 (100%) 24 tyg.	
	SELECT-PsA 1	ADA 40	2480	429	429 (100%)	429 (100%)	429 (100%)	–		55* (12,8%*)	26* (6,1%*)	5* (1,2%*)	4* (0,9%*)	388 (90,4%) 24 tyg.
		PBO		423	423 (100%)	423 (100%)	423 (100%)	–		68* (16,1%*)	20* (4,7%*)	8* (1,9%*)	5* (1,2%*)	377 (89,1%) 24 tyg.
IL-23		GUS 100 Q4W	382	128	128 (100%)	128 (100%)	128 (100%)	ES:	• GUS 100 Q4W: 3 (2,3%*)	3 (2,3%*)	1 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	125 (97,7%*) <sup>8</sup> 24 tyg.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
DISCOVER-1 (Deodhar 2020)	GUS 100 Q8W	PBO	741	128	127 (99,2%*)	127 (99,2%*)	127 (99,2%*)	ES:	• GUS 100 Q8W: 4 (3,1%*)	4 (3,1%*)	3 (2,3%*)	0 (0%)	0 (0%)	123 (96,1%*) <sup>§</sup> 24 tyg.
				126	126 (100%)	126 (100%)	126 (100%)	ES:	• PBO: 24 (19,0%*) • PBO → GUS 100 Q4W: 114 (90,5%*)	12 (9,5%*)	2 (1,6%*)	4 (3,2%*)	1 (0,8%*)	114 (90,5%*) <sup>§</sup> 24 tyg.
	246	245 (99,6%*)		245 (99,6%*)	245 (99,6%*)	ES:	• GUS 100 Q4W: 12 (4,9%*)	9 (3,7%*)	6 (2,4%*) <sup>^</sup>	3 (1,2%*)	0 (0%)	236 (95,9%*) <sup>§</sup> 24 tyg.		
	248	248 (100%)		248 (100%)	248 (100%)	ES:	• GUS 100 Q8W: 16 (6,5%*)	8 (3,2%*)	2 (0,8%*) <sup>^</sup>	3 (1,2%*)	1 (0,4%*)	240 (96,8%*) <sup>§</sup> 24 tyg.		
DISCOVER-2 (Mease 2020)	PBO	GUS 100 Q8W	741	247	246 (99,6%*)	246 (99,6%*)	246 (99,6%*)	ES:	• PBO: 38 (15,4%*) • PBO → GUS 100 Q4W: 240 (97,2%*)	6 (2,4%*)	4 (1,6%*) <sup>^</sup>	0 (0%)	0 (0%)	240 (97,2%*) <sup>§</sup> 24 tyg.
				248	248 (100%)	248 (100%)	248 (100%)	ES:	• GUS 100 Q8W: 16 (6,5%*)	8 (3,2%*)	2 (0,8%*) <sup>^</sup>	3 (1,2%*)	1 (0,4%*)	240 (96,8%*) <sup>§</sup> 24 tyg.
COSMOS	GUS 100 Q8W	285		189	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	ES:	• 39 (21%)	15 (8%)	4 (2,1%*)	4 (2,1%*)	1 (0,5%*)	174 (92%)
				96	96 (100%)	96 (100%)	96 (100%)	ES:	• 45 (47%)	8 (8%)	2 (2,1%*)	2 (2,1%*)	0 (0%)	88 (92%)
IL-17	SEC 300		853	426	426 (100%)	426 (100%)	426 (100%)	–	–	61 (14,3%*)	13 (3,0%*)	11 (2,6%*)	3 (0,7%*)	371 (87,1%*) 52 tyg.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
	<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	ADA 40		427	427 (100%)	427 (100%)	427 (100%)	–		101 (23,6%*) p = 0,0006*	23 (5,4%*)	21 (4,9%*)	3 (0,7%*)	338 (79,2%*), p = 0,0021* 52 tyg.
		SEC 300		100	100 (100%)	100 (100%)	100 (100%)	ND		3 (3,0%)	2 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	97 (97,0%) <sup>9</sup> 24 tyg.
		SEC 150		100	100 (100%)	100 (100%)	100 (100%)	ND		5 (5,0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	0 (0%)	95 (95,0%) <sup>9</sup> 24 tyg.
	<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	PBO	397 <sup>2</sup>	98	98 (100%)	98 (100%)	98 (100%)	NO: 55 (56,1%*) WO: 33 (33,7%*)	•SEC 300: 28 (28,6%*) •SEC 150: 27 (27,6%*)	10 (10,2%*)	bd.	bd. <sup>10</sup>	bd.	88* (89,8%*) <sup>9</sup> 24 tyg.
										•SEC 300: 17 (17,3%*) •SEC 150: 16 (16,3%*)				
	<i>FUTURE 3 (Nash 2018)</i>	SEC 300	414	139	139 (100%)	139 (100%)	139 (100%)	ND		11 (7,9%*)	6 (4,3%)	3 (2,2%)	1 (0,7%)	128 (92,1%) <sup>9</sup> 24 tyg.
		SEC 150		138	138 (100%)	138 (100%)	138 (100%)	ND		12 (8,7%*)	4 (2,9%)	3 (2,2%)	2 (1,4%)	126 (91,3%) <sup>9</sup> 24 tyg.
		PBO		137	137 (100%)	137 (100%)	137 (100%)	NO: 87 (63,5%*) •SEC 300: 44 (32,1%*) •SEC 150: 43 (31,4%*)	8 (5,8%*)	bd.	bd. <sup>11</sup>	bd.	129 (94,2%) <sup>9</sup> 24 tyg.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>	
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji		
								•SEC 300: 21 (15,3%*) WO: 42 (30,6%*)							
		SEC 150			113	114 (100%)	114 (100%)		ND	3 (2,7%*)	3 (2,6%)	1 (0,9%)	0 (0%)	109 (95,6%*) <sup>9</sup> 16 tyg.	
	<i>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</i>		341 <sup>2</sup>												
		PBO			114	114 (100%)	114 (100%)		NO: 77 (67,5%*) WO: 30 (26,3%*)	bd.	7 (6,1%*)	0 (0%)	2 (1,8%*) <sup>12</sup>	0 (0%)	107 (93,9%*) <sup>9</sup> 16 tyg.
		SEC 300			222	222 (100%)	222 (100%)		ND	6 (2,7%*)	3 (1,3%*)	0 (0%)	0 (0%)	216 (97,3%*) <sup>9</sup> 24 tyg.	
	<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>		996												
		SEC 150			220	220 (100%)	220 (100%)		ND	6 (2,7%*)	2 (0,9%*)	1 (0,5%*)	0 (0%)	214 (97,3%*) <sup>9</sup> 24 tyg.	
		PBO			332	332 (100%)	332 (100%)		bd.	37 (11,1%*)	9 (2,7%*)	3 (0,9%*)	1 (0,3%*)	295 (88,8%*) <sup>9</sup> 24 tyg.	
		SEC 300			167	167 (100%)	164 (98,2%*)		ND	bd.	bd.	bd.	bd.	162 (97%) 12 tyg.	
	<i>MAXIMISE (Baraliakos 2021)</i>		498												
		SEC 150			165	165 (100%)	157 (95,1%*)		ND	bd.	bd.	bd.	bd.	153 (93%) 12 tyg.	
		PBO			166	166 (100%)	164 (98,8%*)		re-randomizacja <sup>13</sup>	•SEC 300: 81 (48,8%*)	bd.	bd.	bd.	161 (97%) 12 tyg.	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
									• SEC 150: 80 (48,2%*)					
	SPIRIT-H2H (Smolen 2020)	IXE 80 Q2W/Q4W	566	283	283 (100%)	283 (100%)	283 (100%)	ND		21 (7,4%*)	6 (2,1%*)	6 (2,1%*)	1 (0,3%*)	262 (93%) 24 tyg.
		ADA 40		283	283 (100%)	283 (100%)	283 (100%)	ND		14 (4,9%*)	5 (1,8%*)	3 (1,1%*)	0 (0%)	269 (95%) 24 tyg.
	SPIRIT-P1 (Mease 2017a)	IXE 80 Q2W	417 <sup>14</sup>	103	103 (100%)	103 (100%)	102 (99,0%*)	NO: 10 (9,7%*)		6 (5,8%*)	3 (2,9%*)	0 (0%)	0 (0%)	97* (94,2%) 24 tyg.
		IXE 80 Q4W		107	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	NO: 11 (10,3%*)		10 (9,3%*)	2 (1,9%*)	2 (1,9%*)	1 (0,9%*)	97* (90,7%) 24 tyg.
		ADA 40		101	101 (100%)	101 (100%)	101 (100%)	NO: 9 (8,9%*)	• IXE 80 Q2W: 4 (3,96%*) • IXE 80 Q4W: 5 (4,95%*)	4 (4,0%*)	2 (2,0%*)	0 (0%)	0 (0%)	97* (96,0%) 24 tyg.
		PBO		106	106 (100%)	106 (100%)	106 (100%)	NO: 27 (25,5%*)	• IXE 80 Q2W: 14 (13,2%*) • IXE 80 Q4W: 13 (12,3%*)	15 (14,5%*)	2 (1,9%*)	4 (3,8%*)	1 (0,9%*)	91* (85,8%) 24 tyg.
	SPIRIT-P2 (Nash 2017)	IXE 80 Q2W	363 <sup>15</sup>	123	123 (100%)	123 (100%)	123 (100%)	NO: 17 (13,8%*)		14 (11,4%*)	7 (5,7%*)	4 (3,3%*)	1 (0,8%*)	109 (88,6%*) 24 tyg.
		IXE 80 Q4W		122	122 (100%)	122 (100%)	122 (100%)	NO: 11 (9,0%*)		11 (9,0%*)	5 (4,1%*)	2 (1,6%*)	1 (0,8%*)	111 (91,0%*) 24 tyg.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Zmiana interwencji		Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie okresu leczenia <sup>^</sup>
								z powodu:	liczba (%) pacjentów:	Ogółem	AEs	Niewystarczająca skuteczność	Utrata z obserwacji	
		PBO		118	118 (100%)	118 (100%)	118 (100%)	NO: 32 (27,1%*)	24 (20,3%*)	5 (4,2%*)	9 (7,6%*)	2 (1,7%*)	94 (79,7%*) 24 tyg.	
	ULTIMATE (D'Agostino 2021)	SEC 150/300	258	83	83 (100%)	83 (100%)	83 (100%)	ND	1 (1,2%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	82 (98,8%*) 12 tyg.	
		PBO		83	83 (100%)	83 (100%)	83 (100%)	po 12 tyg.	PBO → SEC 150/300: 79 (95,2%*)	4 (4,8%*)	2 (2,4%*)	0 (0%)	0 (0%)	79 (95,2%*) 12 tyg.
	OPAL-BEYOND (Gladman 2017)	TOF 5	395 <sup>2</sup>	131	131 (100%)	131 (100%)	131 (100%)	ND	5 (3,8%*)	bd.	bd.	0 (0%)	122 (93%) 24 tyg.	
		PBO <sup>16</sup>		131	131 (100%)	131 (100%)	131 (100%)	po 12 tyg. <sup>17</sup>	• TOF 5: 66 (50,4%*) • TOF 10: 65 (49,6%*)	15 (11,4%*)	bd.	bd.	0 (0%)	112 (86%) 24 tyg.
JAK	OPAL-BROADEN (Mease 2017)	TOF 5	422 <sup>2</sup>	107	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	ND	6 (5,6%*)	bd.	bd.	bd.	96 (90%) 52 tyg.	
		ADA 40		106	106 (100%)	106 (100%)	106 (100%)	ND	4 (3,8%*)	bd.	bd.	bd.	94 (89%) 52 tyg.	
		PBO <sup>16</sup>		105	105 (100%)	105 (100%)	105 (100%)	po 12 tyg. <sup>18</sup>	• TOF 5: 52 (49,5%*) • TOF 10: 53 (50,5%*)	5 (4,8%*)	bd.	bd.	bd.	87 (83%*) 52 tyg.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> okres leczenia do momentu odcięcia danych dla głównego punktu końcowego;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

- ES *early escape* – pacjenci mogli kontynuować przypisane leczenie, ale lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARD (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce  $\geq 5$  mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień);
- ND nie dotyczy;
- NO niewystarczająca odpowiedź;
- R randomizacja;
- WO wystarczająca odpowiedź;
- 1 po 12 tyg. wszyscy pacjenci pozostający w badaniu otrzymywali leczenie ADA 40; jeden pacjent przydzielony do grupy ADA 40 został wykluczony z badania z uwagi na występujące u niego AEs (zapalenie uchyłków wymagające hospitalizacji), jednak mógł on kontynuować leczenie w ramach fazy bez zaślepienia;
  - 2 liczba pacjentów w grupach nie sumuje się do N, ponieważ w badaniu obecna również grupa, która nie jest uwzględniona w niniejszym raporcie;
  - 3 w 16 tyg. wykonywano ocenę odpowiedzi na leczenie – chorzy z niewystarczającą odpowiedzią mieli zmienianą interwencję (*early escape*): PBO → GOL 50 mg, GOL 50 mg → GOL 100 mg, w grupie GOL 50 28 (19,2%) chorych zmieniło dawkę leku na GOL 100 g, 111 (76,0%) pozostało na dawce GOL 50, a w grupie PBO 51 (45,1%) chorych zmieniło interwencję na GOL 50, a 52 (46,0%) pacjentów kontynuowało placebo;
  - 4 w grupie IFX uwzględniono wszystkich pacjentów przydzielonych w wyniku randomizacji do IFX oraz pacjentów przydzielonych do PBO, którzy otrzymali infliksymab w wyniku „*early escape*” lub przez pomyłkę;
  - 5 w 16 tyg. wykonywano ocenę odpowiedzi na leczenie – chorzy z niewystarczającą odpowiedzią mieli zmienianą interwencję (*early escape*): PBO → IFX 5 mg, IFX 5 mg → IFX 5 mg i PBO (celem utrzymania zaślepienia; podawane w tyg. 16 i 18);
  - 6 w 24 tyg., po zniesieniu zaślepienia wszyscy pacjenci z grupy PBO rozpoczęli terapię ETA 25; w grupie PBO interwencję zmieniło 81 (78%) pacjentów;
  - 7 w 14 i 16 tyg. pacjenci z grupy PBO z brakiem odpowiedzi mieli zmienianą interwencję („*early escape*”); chorzy ci podlegali re-randomizacji w 16 tyg. do grup CERT 200 i CERT 400; w grupie PBO 59 chorych zmieniło interwencję: na CERT 200 30 pacjentów a na CERT 400 29 pacjentów, 62 chorych pozostało w grupie PBO;
  - 8 ukończenie 24-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego placebo; po tym czasie chorzy z grupy PBO rozpoczęli terapię GUS 100 Q4W; okres obserwacji w całym badaniu *DISCOVER-1* wynosił 60 tygodni, a w badaniu *DISCOVER-2* wynosił 112 tygodni;
  - 9 ukończenie 24-tygodniowego okresu leczenia; ale w 16 tyg. wykonywano ocenę odpowiedzi na leczenie – chorzy z grupy PBO byli w wyniku ponownej randomizacji przydzielani do leczenia SEC 150 lub SEC 300: oddzielnie „wykazujący odpowiedź” „niewykazujący odpowiedź” w 16 tygodniu, a oddzielnie „wykazujący odpowiedź” w 24 tygodniu (leczenie kontrolowane PBO trwało 24 tygodni); leczenie kontynuowano do 24 tygodnia z utrzymaniem zaślepienia analityków danych (już bez PBO), a następnie do 52 tygodnia (*FUTURE 2*, *FUTURE 3*), 52 i 104 tygodnia (*FUTURE 4*);
  - 10 55 (56,1%) pacjentów z grupy PBO w 16 tygodniu było zaklasyfikowanych jako „niewykazujący odpowiedź”, 33 (33,7%) pacjentów z grupy PBO w 16 tygodniu zaklasyfikowano jako „wykazujących odpowiedź” – oddzielnie poddani randomizacji do leczenia SEC 300 lub SEC 150;
  - 11 87 (63,5%) pacjentów z grupy PBO w 16 tygodniu było zaklasyfikowanych jako „niewykazujący odpowiedź” i zostało poddanych randomizacji do leczenia SEC 300 lub SEC 150, 42 (30,7%) pacjentów z grupy PBO w 16 tygodniu zaklasyfikowano jako „wykazujących odpowiedź”;
  - 12 107 pacjentów z grupy PBO zmieniło interwencję na SEC;
  - 13 w 12 tyg. chorzy z grupy PBO zostali poddani re-randomizacji do grup SEC 300 i SEC 150; w grupie PBO interwencję na SEC 300 zmieniło 81 pacjentów, a na SEC 150 80 pacjentów;
  - 14 w 16 tyg. pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (*inadequate response*) mieli możliwość zmiany interwencji: pacjenci z grupy IXE Q2W i IXE Q4W → kontynuacja leczenia bez zmian, a pacjenci z grup PBO i ADA poddawani byli re-randomizacji (w stosunku 1:1) do grup → IXE Q2W i IXE Q4W; NO odnotowano u 10 (9,7%\*) pacjentów z grupy IXE 80 Q2W, 11 (10,3%\*) z grupy IXE 80 Q4W, 9 (8,9%\*) z grupy ADA i 27 (25,5%) z grupy PBO; pacjenci z grupy ADA zostali przydzieleni do grup IXE 80 Q2W (N = 4) i IXE 80 Q4W (N = 5), chorzy z grupy PBO grup IXE 80 Q2W (N = 14) i IXE 80 Q4W (N = 13);
  - 15 w 16 tyg. pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (*inadequate response*) mieli możliwość zmiany interwencji: pacjenci z grupy IXE Q2W i IXE Q4W → kontynuacja leczenia bez zmian, a pacjenci z grupy PBO poddawani byli re-randomizacji (w stosunku 1:1) do grup → IXE Q2W i IXE Q4W; NO odnotowano u 17 (13,8%\*) pacjentów z grupy IXE 80 Q2W, 11 (9,0%\*) z grupy IXE 80 Q4W, 32 (27,1%\*) z grupy PBO;
  - 16 na początku badania chorzy było poddawani randomizacji do grupy placebo, z przydziałem do zmiany interwencji na TOF 5 mg lub 10 mg w 12 tygodniu, w związku z czym powstały 2 grupy placebo PBO/TOF 5 i PBO/TOF 10, których wyniki dla pierwszych 12 tygodni (przed zmianą interwencji) podawano łącznie; w niniejszej tabeli przedstawiono dane dotyczące okresu leczenia z udziałem placebo, czyli dla pierwszych 12 tygodni, natomiast dane dotyczące ukończenia badania dotyczą całego okresu obserwacji (24 tyg. w *OPAL-BEYOND* i 52 tyg. w *OPAL-BROADEN*) również po zmianie interwencji PBO na TOF;
  - 17 grupie PBO do zmiany interwencji przypisano odpowiednio 66 pacjentów do grupy TOF 5 i 65 pacjentów do grupy TOF 10; leczenie otrzymywane po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu;
  - 18 grupie PBO do zmiany interwencji przypisano odpowiednio 52 pacjentów do grupy TOF 5 i 53 pacjentów do grupy TOF 10; leczenie otrzymywane po zmianie interwencji podlegało zaślepieniu.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 102. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia z zaślepieniem; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Ocena *risk of bias* przeprowadzona przy użyciu narzędzia opracowanego przez NICE (opisanego w rozdziale 15.3.2) wykazała, że włączone próby na ogół charakteryzowały się niskim ryzykiem – w prawie wszystkich zastosowano właściwą procedurę randomizacji (jako niejasne zasady przydziału do grup leczenia określono dla badań *ADEPT*, *COSMOS* oraz *Mease 2004*), podobnie jak utajnienie procedury randomizacji (jako niejasne ryzyko związane z tym kryterium określono dla badań *ADEPT*, *COSMOS* oraz *SPIRIT-H2H*). W zdecydowanej większości badań zaślepieniu podlegali pacjenci, personel badawczy (niejasne w badaniu *ADEPT*, *COSMOS*) oraz ocena wyników (niejasne w próbie *FUTURE 4*). Jedynym badaniem bez zaślepienia była próba *SPIRIT-H2H*, gdzie nie zastosowano zaślepienia interwencji (zaślepieniu podlegał badacz oceniający wyniki dla niektórych punktów końcowych). Badania były prawidłowo zrównoważone pod względem wyjściowych czynników prognostycznych; wyjątek stanowiła próba *SPIRIT-P2* – brak równowagi pod względem odsetka chorych wyjściowo stosujących MTX (34% vs 39% vs 50% w grupach PBO vs IXE 80 Q4W vs IXE 80 Q2W) oraz odsetka pacjentów z obrzękniętymi stawami (odpowiednio 7,4% vs 11,2% vs 11,5% w grupach PBO vs IXE 80 Q4W vs IXE 80 Q2W). Nie stwierdzono, aby utrata pacjentów z badań wpływała na kompletność raportowanych wyników (z wyjątkiem próby *EXCEED*, gdzie ryzyko określono jako niejasne z uwagi na znamienne różnice w odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania; 87,1% vs 79,2%,  $p = 0,0021$ ). Dodatkowo, dla tej próby oraz badania *RAPID-PsA* jako wysokie określono prawdopodobieństwo selektywnej prezentacji wyników. Jedynie w przypadku części z prób zastosowano metody statystyczne imputacji danych.

Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE.2*, przy użyciu narzędzia *NICE (NICE 2017)*.

Klasa leków	Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zrównoważenie grup pod względem czynników prognostycznych	Zaślepienie pacjentów	Zaślepienie personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niekompletność wyników	Selektywna prezentacja wyników	Analiza ITT	Zastosowanie metod imputacji brakujących danych
TNF	<i>ADEPT</i>	niejasne	niejasne	TAK	TAK	niejasne	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>Genovese 2007</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>GO-REVEAL</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>IMPACT-2</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>Mease 2004</i>	niejasne	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>RAPID-PsA</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
	<i>SELECT-PsA 1</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
IL-23	<i>DISCOVER-1</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>DISCOVER-2</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
	<i>COSMOS</i>	niejasne	niejasne	TAK	TAK	niejasne	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
IL-17	<i>EXCEED</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	niejasne	TAK	TAK	TAK
	<i>FUTURE 2</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>FUTURE 3</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
	<i>FUTURE 4</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	niejasne	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>FUTURE 5</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>MAXIMISE</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zrównoważenie grup pod względem czynników prognostycznych	Zaślepienie pacjentów	Zaślepienie personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niekompletność wyników	Selektywna prezentacja wyników	Analiza ITT	Zastosowanie metod imputacji brakujących danych
	<i>SPIRIT-H2H</i>	TAK	niejasne	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>SPIRIT-P1</i>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>SPIRIT-P2</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>ULTIMATE</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
JAK	<i>OPAL-BEYOND</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne
	<i>OPAL-BROADEN</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	niejasne

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 6.2.2 Populacja

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria kwalifikacji do badania były podobne we wszystkich uwzględnionych w porównaniu pośrednim badaniach RCT. Brali w nich udział dorośli (w wieku co najmniej 18 lat lub tacy, którzy osiągnęli pełnoletność według przepisów lokalnych: *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *OPAL-BROADEN*) chorzy na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

W kryteriach włączenia do większości badań wprost określono, że od pacjentów wymagano spełnienia kryteriów CASPAR. Wyjątek stanowiły próby *ADEPT*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *Maese 2004*, gdzie nie podano takiej informacji, jednak jednym z kryteriów włączenia do tych badań była obecność aktywnej łuszczycy lub łuszczycy w wywiadzie (spełnienia tego kryterium wymagano również w pozostałych próbach lub na podstawie charakterystyk chorych wiadomym jest, że brali w nim udział pacjenci z łuszczycą [badanie *MAXIMIZE*]). Dodatkowo w badaniach *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *EXCEED*, *FUTURE-2*, *FUTURE-3*, *FUTURE-4*, *FUTURE-5* i *ULTIMATE* wymagano ujemnego wyniku czynnika reumatoidalnego. Zarówno obecność zmian łuszczycowych jak i ujemny wynik czynnika reumatoidalnego są warunkami zawartymi w kryteriach CASPAR, należy więc uznać, że we wszystkich próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączeni pacjenci spełniali kryteria diagnozy wg CASPAR. W większości prób dodatkowo wymagano, by diagnoza ŁZS postawiona była w okresie co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją lub objawy ŁZS występowały w tym okresie (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 5*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*). Aktywność choroby mierzono również dodatkowo za pomocą podwyższonego białka C-reaktywnego (CRP), przy stężeniach w zakresie w badaniach od > 0,1 do > 0,6 mg/dl (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *IMPACT-2*, *RAPID-PsA*, *SPIRIT-P1*).

Na podstawie kryterium kwalifikacji dotyczącego liczby obrzękniętych i tkliwych stawów należy przyjąć, że w większości prób brali udział pacjenci z aktywną postacią obwodową ŁZS (tj. charakteryzujący się co najmniej trzema obrzękniętymi stawami i co najmniej trzema tkliwymi stawami; wyjątek stanowiły badania *DISCOVER-2*, *COSMOS* i *IMPACT-2*, w których wymagano stwierdzenia  $\geq 5$  obrzękniętych stawów lub  $\geq 5$  tkliwych stawów) oraz badanie *SELECT-PsA 1*, w którym wymagano stwierdzenia  $\geq 3$  obrzękniętych stawów lub  $\geq 3$  tkliwych stawów oraz jednocześnie  $\geq 1$  erozji stawów dłoni lub stóp w RTG lub hs-CRP > GGN. Również w badaniu *ULTIMATE* wymagano stwierdzenia  $\geq 3$  obrzękniętych stawów i  $\geq 3$

tkliwych stawów, a dodatkowo całkowitej oceny PDUS zapalenia błony maziowej (*synovitis*)  $\geq 2$  i zapalenia w obrazie PD  $\geq 2$  dla  $\geq 1$  zajętego stawu z 48 ocenianych wyjściowo lub całkowitej oceny PDUS zapalenia błony maziowej (*synovitis*)  $\geq 2$  i zapalenia w obrazie PD  $\geq 1$  dla  $\geq 2$  zajętych stawów z 48 ocenianych wyjściowo oraz  $\geq 1$  klinicznie zajętego zapalenia przyczepu ścięgien w momencie skryningu i wyjściowo z oceną SPARCC inną niż 0. W kryteriach kwalifikacji do niektórych z włączonych badań doprecyzowano, że mogli w nich brać udział pacjenci również z innymi niż obwodowa postać ŁZS ( $\geq 1$  podtyp ŁZS: próby *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *GO-REVEAL*, *Mease 2004*) lub wynikało to z charakterystyki wyjściowej chorych (*ADEPT*, *IMPACT-2*, *Genovese 2007*). Na podstawie charakterystyk wejściowych wiadomo również, że w próbach *GO-REVEAL*, *ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT* brali udział pacjenci z osiową postacią ŁZS (określaną jako *spondylitis* lub *spondylitis with peripheral arthritis*). Na tle tych badań wyróżnia się próba *MAXIMISE*, w którym brali udział wyłącznie pacjenci z postacią osiową ŁZS, u których wymagano wyniku BASDAI  $\geq 4$  oraz wyjściowej oceny bólu kręgosłupa  $\geq 40$  mierzonej w skali VAS.

W części prób w kryteriach kwalifikacji/wykluczenia wskazano, że wyłączone z nich będą kobiety w ciąży, w okresie laktacji/karmiące piersią oraz wymagano, by osoby w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji.

We włączonych badaniach wymagano nieadekwatnej odpowiedzi (utrzymywania się aktywnej choroby) pomimo zastosowania csDMARDs (wszystkie badania z wyjątkiem prób *MAXIMISE* i *FUTURE-5*) lub NLPZ (próby *ADEPT*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE-4*). W badaniach *Mease 2004*, *MAXIMISE* i *FUTURE 5* od pacjentów wymagano wyłącznie niepowodzenia terapii NLPZ. W większości prób nie sprecyzowano liczby ani rodzaju wcześniej stosowanych preparatów, z wyjątkiem badań *RAPID-PsA*, *EXCEED*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P2*, *OPAL-BROADEN* ( $\geq 1$  csDMARDs), *SPIRIT-P1* ( $< 4$  csDMARDs i trwające leczenie  $\leq 1$  DMARDs), *MAXIMISE* ( $\geq 2$  NLPZ). Tylko w części prób sprecyzowano również czas leczenia terapiami dla których wymagano niepowodzenia tj. w badaniach *ADEPT* (csDMARDs przez  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem w stabilnej dawce przez  $\geq 4$  tyg. przed włączeniem), *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (csDMARDs przez  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem, NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem), *EXCEED*, *FUTURE-5*, *MAXIMISE* (NLPZ przyjmowane przez  $\geq 4$  tygodnie przed randomizacją/włączeniem), *FUTURE-4* (NLPZ przyjmowane przez  $\geq 2$  tygodnie przed randomizacją/włączeniem).

Włączone próby były zróżnicowane pod względem założeń dotyczących wcześniejszego stosowania bDMARDs. W części z nich wymagano, by pacjenci wykazywali także nieadekwatną odpowiedź na

inhibitory TNF $\alpha$ : łącznie z brakiem odpowiedzi na leczenie csDMARDs i/lub NLPZ: *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5* (we wszystkich wymienionych  $\leq 3$  inhibitorami) lub wyłącznie z csDMARDs: *SPIRIT-P2* ( $\geq 1$  i  $\leq 2$  inhibitorami, dodatkowo wymagano braku leczenia innymi bDMARDs), *OPAL-BEYOND* ( $\geq 1$  inhibitorem, dopuszczano chorych po leczeniu adalimumabem, infliksymabem lub golimumabem). W próbie *DISCOVER-1* zaplanowano, że do 30% pacjentów stanowiących ogólną populację badania będą stanowili pacjenci wcześniej leczeni  $\leq 2$  inhibitorami TNF $\alpha$ . Do badania *RAPID-PsA* mogli zostać włączeni pacjenci, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na terapię  $\geq 1$  DMARDs, przy czym mogły to być zarówno csDMARDs, jak i  $\leq 2$  bDMARDs, w tym dopuszczalne było wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  z wyjątkiem sytuacji, gdzie u chorego wykazano pierwotny brak odpowiedzi na terapię anty-TNF $\alpha$ . Z pozostałych prób wykluczano pacjentów stosujących uprzednio inhibitory TNF $\alpha$  (*ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT-2*, *OPAL-BROADEN*) lub leczenia bDMARDs (*DISCOVER-2*, *EXCEED*, *MAXIMISE*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*) lub nie podano takich informacji w kryteriach włączenia/wykluczenia (*Mease 2004*).

Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego podsumowuje Tabela 86 i Tabela 87.

Tabela 86. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – jednostka chorobowa oraz choroby towarzyszące; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
	<i>ADEPT</i> ( <i>Mease 2005</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowane ŁZS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 obrzęknięte stawy i <math>\geq</math> 3 tkliwe lub bolesne stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycza plackowata lub udokumentowana w wywiadzie</li> </ul>
	<i>Genovese 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowane ŁZS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 obrzęknięte stawy i <math>\geq</math> 3 tkliwe lub bolesne stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne zmiany skórne w przebiegu przewlekłej łuszczycy plackowata lub przewlekła łuszczycza plackowata w wywiadzie</li> </ul>
TNF	<i>GO-REVEAL</i> ( <i>Kavanaugh 2009</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq</math> 6 mies. przed pierwszym podaniem leku<sup>1</sup></li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 obrzęknięte stawy i <math>\geq</math> 3 tkliwe stawy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 1 podtyp ŁZS: zajęcie stawów międzypaliczkowych dystalnych, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza plackowata z <math>\geq</math> 1 zmianą o średnicy <math>\geq</math> 2 cm</li> </ul>
	<i>IMPACT-2</i> ( <i>Antoni 2005</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq</math> 6 mies. przed pierwszym podaniem leku</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 5 obrzękniętych stawów lub <math>\geq</math> 5 tkliwych stawów oraz</li> <li>CRP <math>\geq</math> 15 mg/l oraz/lub poranne zesztywnienie stawów trwające <math>\geq</math> 45 min.</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza plackowata z <math>\geq</math> 1 zmianą o średnicy <math>\geq</math> 2 cm</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
	<i>Mease 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-70 lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowane ŁZS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 obrzęknięte stawy i ≥ 3 tkliwe stawy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 podtyp ŁZS: zajęcie stawów międzypaliczkowych dystalnych, wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych i obecność łuszczycy), ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ustabilizowana łuszczycy plackowata z ≥ 1 zmianą o średnicy ≥ 2 cm</li> </ul>
	<i>RAPID-PsA (Mease 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza ŁZS w wieku dorosłym, w okresie ≥ 6 mies. przed pierwszym podaniem leku</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 obrzęknięte stawy i ≥ 3 tkliwe stawy oraz</li> <li>szybkość sedymentacja erytrocytów – Westergren ≥ 28 mm/godz. lub CRP &gt; 7,9 mg/l</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne zmiany skórne w przebiegu łuszczycy lub w wywiadzie</li> </ul>
	<i>SELECT-PsA 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy ŁZS w okresie ≥ 6 mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 obrzęknięte stawy i ≥ 3 tkliwe stawy oraz</li> <li>≥ 1 erozja stawów dłoni lub stóp w RTG lub</li> <li>hs-CRP &gt; GGN</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycy plackowata lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>
IL-23	<i>DISCOVER-1 (Deodhar 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat <sup>2</sup></li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie ≥ 6 mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR w momencie skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 obrzęknięte stawy i ≥ 3 tkliwe stawy w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz</li> <li>CRP ≥ 0,3 mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycy plackowata z ≥ 1 zmianą o średnicy ≥ 2 cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
				przez laboratorium centralne <sup>2</sup>	lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów	
	<i>DISCOVER-2 (Mease 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat <sup>2</sup></li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów i <math>\geq 5</math> tkliwych stawów w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz</li> <li>CRP <math>\geq 0,3</math> mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne <sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycy plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>
	<i>COSMOS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> obrzękniętych stawów i <math>\geq 3</math> tkliwych stawów w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (<i>arthritis mutilans</i>), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów <sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycy plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy plackowatej</li> </ul>
IL-17	<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy ŁZS w okresie <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> z 76 obrzękniętych stawów i <math>\geq 3</math> z 78 tkliwych stawów</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycy plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>ujemny czynnik reumatoidalny oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu</li> </ul>			lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej
	<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy ŁZS w okresie <math>\geq</math> 6 mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu <sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 obrzęknięte stawy i <math>\geq</math> 3 tkliwe stawy <sup>6</sup></li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycza plackowata lub zmiany na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>
	<i>FUTURE 3 (Nash 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie kryteriów CASPAR</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu <sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 z 76 obrzękniętych stawów i <math>\geq</math> 3 z 78 tkliwych stawów</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycza plackowata lub zmiany na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy <sup>7</sup></li> </ul>
	<i>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie kryteriów CASPAR</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cyklicznemu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 3 z 76 obrzękniętych stawów i <math>\geq</math> 3 z 78 tkliwych stawów</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycza plackowata lub zmiany na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy <sup>8</sup></li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
			cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu <sup>8</sup>			
	<i>FUTURE 5</i> (Mease 2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy ŁZS w okresie ≥ 6 mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny oraz ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu <sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 obrzęknięte stawy i ≥ 3 tkliwe stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana, aktywna łuszczycy plackowata lub zmiany na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej lub zmian na paznokciach odpowiadających łuszczycy</li> </ul>
	<i>MAXIMISE</i> (Baraliakos 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna postać osiowa z wynikiem BASDAI ≥ 4 oraz</li> <li>wyjściowa ocena bólu kręgosłupa ≥ 40 mierzona w skali VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycy <sup>10</sup></li> </ul>
	<i>SPIRIT-H2H</i> (Smolen 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie ≥ 6 mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 z 66 obrzęknięte stawy i ≥ 3 z 68 tkliwe/bolesne stawy w trakcie skryningu i na wizycie wyjściowej</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne zmiany skórne w przebiegu łuszczycy plackowatej z BSA ≥ 3% w trakcie skryningu i na wizycie wyjściowej</li> </ul>
	<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2017a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym <sup>11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie ≥ 6 mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 z 66 obrzęknięte stawy i ≥ 3 z 68 tkliwe stawy oraz</li> <li>erozja stawów dłoni lub stóp związana z ŁZS lub CRP &gt; 6mg/l</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy łuszczycy obecnie lub w wywiadzie</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
	<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym<sup>12</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> z 66 obrzęknięte stawy i <math>\geq 3</math> z 68 tkliwe stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne zmiany skórne w przebiegu łuszczycy plackowatej lub w wywiadzie</li> </ul>
	<i>ULTIMATE</i> (D'Agostino 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem leku</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> <li>ujemny czynnik reumatoidalny i ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w trakcie skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> z 76 obrzękniętych stawów i <math>\geq 3</math> z 78 tkliwych stawów</li> <li>całkowita ocena PDUS zapalenia błony maziowej (<i>synovitis</i>) <math>\geq 2</math> i zapalenie w obrazie PD <math>\geq 2</math> dla <math>\geq 1</math> zajętego stawu z 48 ocenianych wyjściowo lub całkowita ocena PDUS zapalenia błony maziowej (<i>synovitis</i>) <math>\geq 2</math> i zapalenie w obrazie PD <math>\geq 1</math> dla <math>\geq 2</math> zajętych stawów z 48 ocenianych wyjściowo</li> <li><math>\geq 1</math> klinicznie zajęte zapalenie przyczepu ścięgien w momencie skryningu i wyjściowo z oceną SPARCC inną niż 0</li> </ul>	–	–
JAK	<i>OPAL-BEYOND</i> (Gladman 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem leku</li> <li>spełnienie kryteriów CA-SPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> z 66 obrzęknięte stawy i <math>\geq 3</math> z 68 tkliwe/bolesne stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycy plackowata</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria ogólne	Jednostka chorobowa			Współistnienie łuszczycy
			kryteria diagnozy ŁZS	aktywność i podtyp ŁZS	podtyp ŁZS	
	OPAL-BROADEN (Mease 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat w przypadku Tajwanu)</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem leku</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> z 66 obrzęknięte stawy i <math>\geq 3</math> z 68 tkliwe/bolesne stawy</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna łuszczycy plackowata lub łuszczycy paznokci</li> </ul>

CASPAR – z ang. *Classification criteria for Psoriatic ARthritis*;

- 1 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265096> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 2 lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych;
- 3 przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu;
- 4 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796858> (stan na dzień 08.03.2022 r.);
- 5 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752634> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 6 w przypadku zapalenia stawów palca każdy palec liczy się jako jeden staw;
- 7 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989468> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 8 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294227> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 9 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02404350> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 10 obecność łuszczycy nie stanowiła kryterium kwalifikacji ani wykluczenia, jednak na podstawie charakterystyk wejściowych chorych w badaniu MAXIMISE wiadomo, że brali w nim udział pacjenci z łuszczycą, odpowiednio 152/167 (91,0%) w grupie SEC 300, 147/165 (89,1%) w grupie SEC 150 i 153/166 (92,2%) w grupie PBO;
- 11 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01695239> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 12 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02349295> (stan na dzień 02.11.2021 r.);

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 87. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego oraz – wcześniejsze leczenie; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *CO-SMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Wymagane wcześniejsze leczenie			
		bDMARDs	csDMARDs	NLPZ	inne leki
TNF	<i>ADEPT</i> ( <i>Mease 2005</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia anty-TNFα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs przez ≥3 miesiące przed włączeniem w stabilnej dawce przez ≥ 4 tyg. przed włączeniem<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ lub nietolerancja</li> </ul>	–
	<i>Genovese 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia inhibitorem TNFα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na trwającą lub odnotowaną w wywiadzie terapię csDMARDs</li> </ul>	–	–
	<i>GO-REVEAL</i> ( <i>Kavanaugh 2009</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia inhibitorem TNFα, rytuksymab lub natalizumabu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs<sup>2,3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ<sup>2,3</sup></li> </ul>	–
	<i>IMPACT-2</i> ( <i>Antoni 2005</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia inhibitorem TNFα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ<sup>2</sup></li> </ul>	–
	<i>Mease 2004</i>	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ</li> </ul>	–
	<i>RAPID-PsA</i> ( <i>Mease 2013</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie ≤ 2 bDMARDs<sup>2</sup>; dopuszczalne było wcześniejsze leczenie inhibitorem TNFα<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie ≥ 1 csDMARDs<sup>2</sup></li> </ul>	–	–
	<i>SELECT-PsA 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia biologicznymi lekami immunomodulującymi, JAKi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs lub</li> </ul>	–	–

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Wymagane wcześniejsze leczenie			
		bDMARDs	csDMARDs	NLPZ	inne leki
			nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia DMARDs <sup>5</sup>		
	<i>DISCOVER-1 (Deodhar 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalne było przyjmowanie ≤ 2 inhibitorów TNFα<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs przez ≥3 miesiące przed włączeniem lub objawy nietolerancji<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem lub objawy nietolerancji<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie apremilastem w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone było badanie, przez ≥ 4 miesiące przed włączeniem lub objawy nietolerancji<sup>2</sup></li> </ul>
IL-23	<i>DISCOVER-2 (Mease 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia biologicznego, w tym m.in. guselkumabem, ustekinumabem, sekukinumabem, inhibitorami TNFα (tj. adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab s.c. lub i.v., certolizumab pegol lub leki biopodobne), tildrakizumabem, iksekizumabem, brodalumabem, risankizumabem lub innym leczenie biologicznym ŁZS lub łuszczycy plackowatej ocenianym w badaniach klinicznych;</li> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs przez ≥3 miesiące przed włączeniem lub objawy nietolerancji<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem lub objawy nietolerancji<sup>2, 3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie apremilastem w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone było badanie, przez ≥ 4 miesiące przed włączeniem lub objawy nietolerancji</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Wymagane wcześniejsze leczenie			
		bDMARDs	csDMARDs	NLPZ	inne leki
	COSMOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku skuteczności lub nietolerancji 1-2 inhibitorów TNF<math>\alpha</math> <sup>7</sup>,</li> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia biologicznego (innego niż <math>\leq 2</math> leki anty-TNF<math>\alpha</math>), w tym między innymi ustekinumabem, abataceptem, sekukinumabem, tildrakizumabem, iksekizumabem, brodalumabem, risankizumabem lub innego leczenia biologicznego ocenianego w badaniach klinicznych <sup>8</sup></li> <li>brak wcześniejszego leczenia tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinazy Janus (JAK) <sup>8</sup></li> </ul>	–	–	–
IL-17	EXCEED (McInnes 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia biologicznego (w tym m.in. inhibitorami TNF<math>\alpha</math>, sekukinabem lub lekami ceLOWANYMI na IL-17 lub IL-17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs (np. MTX) lub objawy nietolerancji/przerwanie leczenia ze względów bezpieczeństwa po podaniu <math>\geq 1</math> dawki csDMARDs <sup>2,9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ przyjmowane przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed randomizacją lub objawy nietolerancji po podaniu <math>\geq 1</math> dawki NLPZ; dawki musiały być stabilne w okresie <math>\geq 2</math> tygodnie przed randomizacją <sup>2</sup></li> </ul>	–
	FUTURE 2 (McInnes 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF<math>\alpha</math> <sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs <sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ <sup>2</sup></li> </ul>	–

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Wymagane wcześniejsze leczenie			
		bDMARDs	csDMARDs	NLPZ	inne leki
		<ul style="list-style-type: none"> <li>z badania wykluczano osoby leczone <math>\geq 3</math> różnymi inhibitorami TNF<math>\alpha</math> lub bDMARDs innymi niż TNFi</li> </ul>			
	<i>FUTURE 3</i> (Nash 2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie <math>\leq 3</math> inhibitorami TNF<math>\alpha</math> w ciągu <math>\geq 3</math> miesięcy lub nietolerancja/ przerwanie leczenia ze względów bezpieczeństwa<sup>10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ<sup>2</sup></li> </ul>	–
	<i>FUTURE 4</i> (Kivitz 2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie <math>\leq 3</math> inhibitorami TNF<math>\alpha</math> w ciągu <math>\geq 3</math> miesięcy lub nietolerancja/ przerwanie leczenia ze względów bezpieczeństwa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie csDMARDs<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ w stabilnych dawkach w ciągu <math>\geq 2</math> tygodni przed randomizacją<sup>2, 11</sup></li> </ul>	–
	<i>FUTURE 5</i> (Mease 2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalne było włączenie chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie <math>\leq 3</math> inhibitorami TNF<math>\alpha</math> w ciągu <math>\geq 3</math> miesięcy lub nietolerancją/ przerwaniem leczenia ze względów bezpieczeństwa<sup>12</sup></li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ przyjmowane przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed włączeniem lub objawy nietolerancji NLPZ</li> </ul>	–
	<i>MAXIMISE</i> (Baraliakos 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia bDMARDs (inhibitorami TNF<math>\alpha</math> lub ustekinumabem)</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie <math>\geq 2</math> NLPZ w okresie <math>\geq 4</math> tyg.</li> </ul>	–
	<i>SPIRIT-H2H</i> (Smolen 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia bDMARDs (w tym np. inhibitorami TNF, antagonistami IL-1, inhibitorami IL-6, anty-IL-12/23p40, lekami celowanymi na komórki T lub B lub JAKi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie <math>\geq 1</math> csDMARDs</li> </ul>	–	–

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Wymagane wcześniejsze leczenie			
		bDMARDs	csDMARDs	NLPZ	inne leki
JAK	<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2017a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia bDMARDs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie &lt; 4 csDMARDs lub trwające leczenie ≤ 1 DMARDs<sup>13</sup></li> </ul>	–	–
	<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagane był wcześniejsze leczenie ≥ 1 i ≤ 2 inhibitorami TNFα<sup>14</sup></li> <li>wymagano braku leczenia innymi bDMARDs<sup>15</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagane był wcześniejsze leczenie ≥ 1 csDMARDs</li> </ul>	–	–
	<i>ULTIMATE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego leczenia SEC lub innymi lekami z grup IL-17i oraz inhibitorami TNFα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nietolerancja niebiologicznych DMARDs</li> </ul>	–	–
	<i>OPAL-BEYOND</i> (Gladman 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie ≥ 1 inhibitorem TNFα (≥ 3 miesiące leczenia etanerceptem lub adalimumabem lub ≥ 4 wlewy infliksymabu lub ≥ 3 wlewy golimumabu) lub nieadekwatna odpowiedź na leczenie związana z jego nietolerancją tj. wystąpieniem AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była trwająca terapia csDMARDs (np. MTX, SSZ, LEF inne DMARDs niewskazane jako zakazane po przedyskutowaniu z zespołem badawczym)<sup>16</sup></li> </ul>	–	–
	<i>OPAL-BROADEN</i> (Mease 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku wcześniejszego inhibitorami TNFα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie ≥ 1 csDMARDs lub nieadekwatna odpowiedź związana z jego nietolerancją</li> <li>wymagana była trwająca terapia csDMARDs (MTX, SSZ, LEF, inne DMARDs niewskazane jako zakazane po przedyskutowaniu z zespołem badawczym)<sup>16, 17</sup></li> </ul>	–	–

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease-modifying antirheumatic drug*); bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *biological disease-modifying antirheumatic drug*); csDMARDs – konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *conventional disease-modifying antirheumatic drug*); HCQ – hydroksychlorochina; LEF – leflunomid; MTX – metotreksat; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SSZ – sulfalazyna; TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów (z ang. *tumor necrosis factor*);

- 1 na podstawie danych zawartych na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00646386> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 2 kryteria nie musiały być spełnione łącznie;
- 3 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265096> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 4 u pacjentów wymagano > 3 miesięcznego okresu wymywania przed pierwszą wizytą (28 dni w przypadku etanerceptu); włączeniem nie mogli być objęci pacjenci, u których wykazano pierwotny brak odpowiedzi na terapię anti-TNF $\alpha$ ;
- 5 nieadekwatna odpowiedź na DMARDs: MTX dawce  $\geq 15$  do  $\leq 25$  mg/tydzień; lub  $\geq 10$  mg/tydzień u osób z nietolerancją MTX w dawkach  $\geq 12,5$  mg/tydzień po okresie dostosowywania dawkowania (przy czym dla pacjentów z Chin, Korei, Malesji, Singapuru, Hongkongu), Tajwanu i Japonii niedostateczna odpowiedź na MTX w dawce  $\geq 7,5$  mg/tydzień), SSZ, LEF, cyklosporynę, apremilast, bukilamina;
- 6 1) brak korzyści z terapii anti-TNF $\alpha$ , w ocenie lekarza prowadzącego, po  $\geq 12$  tygodniach leczenia etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub certolizumabem pegol (lub lekiem biopodobnym) i/lub  $\geq 14$  tygodniowym schematem dawkowania (tj.  $\geq 4$  dawkami) infliksymabu (lub leku biopodobnego); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę wg liczby zajętych stawów, sprawności fizycznej lub aktywności choroby; 2) nietolerancja leczenia anti-TNF $\alpha$ : etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, certolizumabem pegol lub infliksymabem (lub lekami biopodobnymi) w ocenie lekarza prowadzącego; 3) jeśli nie stwierdzono nietolerancji lub braku korzyści, powód przerwania musi być udokumentowany;
- 7 zdefiniowane jako jedno z następujących: 1) udokumentowany w historii choroby przez lekarza prowadzącego brak korzyści z terapii 1 lub 2 inhibitorami TNF $\alpha$  po  $\geq 12$  tygodniach stosowania etanerceptu, adalimumabu, golimumabu lub certolizumabu pegol (lub jego lekami biopodobnymi) i/lub  $\geq 14$ -tygodniowego leczenia (np.  $\geq 4$  dawki) infliksymabem (lub jego lekami biopodobnymi); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę liczby stawów, reakcji skórnych, sprawności fizycznej bądź aktywności choroby 2) udokumentowana w historii choroby przez lekarza prowadzącego nietolerancja leczenia anti-TNF $\alpha$ , w tym na etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, certolizumabem pegol lub infliksymabem (lub jego lekami biopodobnymi);
- 8 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796858> (stan na dzień 08.03.2022 r.);
- 9 dla pacjentów stosujących uprzednio csDMARDs wymagano przerwania leczenia csDMARDs i obowiązkowy był  $\geq 4$  tyg. okres wymywania, z wyjątkiem LEF, dla którego wymagano odstawienia 8 tyg. przed randomizacją, chyba że przeprowadzono wymywanie cholestyraminy;
- 10 dla pacjentów stosujących uprzednio terapię anti-TNF $\alpha$  obowiązkowy był 4-10 tygodniowy okres wymywania przed randomizacją (okres ten był uzależniony od okresu półtrwania stosowanego inhibitora TNF $\alpha$  i wynosił  $\geq 4$  tyg. dla etanerceptu;  $\geq 8$  tyg. dla infliksymabu;  $\geq 10$  tyg. dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu;
- 11 zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01695239> (data ostatniego dostępu: 29.10.2021 r.);
- 12 dla pacjentów stosujących uprzednio terapię anti-TNF $\alpha$  i/lub DMARDs inne niż MTX obowiązkowy był 4-10 tygodniowy okres wymywania przed randomizacją;
- 13 informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01695239> (stan na dzień 02.11.2021 r.);
- 14 leczenie  $\geq 1$  inhibitorem TNF $\alpha$  musiało być przerwane z powodu nieadekwatnej odpowiedzi po  $\geq 12$  tyg. terapii lub z powodu nietolerancji;
- 15 niedozwolone było jednoczesne stosowanie wymienionych bDMARDs lub wcześniejsze ich stosowanie bez właściwego okresu wymywania: etanerceptu (< 28 dni), infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu pegol lub alefaceptu (< 60 dni), golimumabu (< 90 dni), rytuksymab (< 12 miesięcy), innych leków biologicznych lub małych cząsteczek (< 5-krotnego okresu półtrwania);
- 16 MTX w maksymalnej dawce 20 mg/tydzień, jeśli leczenie trwało  $\geq 4$  miesiące a dawka leku była stabilna w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku + suplementacja kwasem foliowym w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku; SSZ w maksymalnej dawce 3 mg/dzień, jeśli leczenie trwało  $\geq 2$  miesiące a dawka leku była stabilna w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku; LEF w maksymalnej dawce 20 mg/dzień, jeśli leczenie trwało  $\geq 4$  miesiące a dawka leku była stabilna w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku; inne DMARDs niewskazane jako zakazane po przedyskutowaniu z zespołem badawczym);
- 17 jako zakazane csDMARDs wskazano: cyklosporynę, azatioprynę, mizorybinę, takrolimus i tetracyklinę; dla leków tych wymagany był 4 tygodniowy okres wymywania;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

We włączonych próbach średni wiek pacjentów wahał się od 39,0 do 71,0 lat (z wyjątkiem próby *FUTURE 4*, dla której nie podano takich danych). Prawie połowę badanych stanowili mężczyźni (odsetek mężczyzn mieścił się w zakresie 44,9% do 52,6%). Większość badanych stanowili pacjenci rasy białej (od 75,0% do 100%). Średnia masa ciała pacjentów była bardzo zbliżona w uwzględnionych próbach i wynosiła od 81,6 kg do 92 kg (z wyjątkiem badań *MAXIMIZE*, *Mease 2004*, *SELECT-PsA 1* i *ULTIMATE* dla których takie dane nie były dostępne).

Średni czas trwania ŁZS we włączonych badaniach (z wyjątkiem prób *FUTURE 2* i *ULTIMATE*, dla których nie podano takich danych) wahał się od 2,8 do 11,6 lat. Średnia liczba obrzękniętych i tkliwych stawów na początku badania wynosiła odpowiednio od 5,9 do 30,7 i od 10,0 do 29,3 (przy czym w jednym badaniu, *Mease 2004*, nie odnotowano średniej liczby obrzękniętych i tkliwych stawów na początku badania).

Wyjściowa punktacja dla wskaźnika PASI wahała się od 5,2 do 16,2, przy czym dane te nie były dostępne dla 8 z uwzględnionych prób (*FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *MAXIMIZE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*; przy czym do wszystkich badań mogli być włączeni pacjenci z łuszczycą). Wyjściowy wynik HAQ-DI wahał się od 0,9 do 1,5 we wszystkich badaniach, z wyjątkiem próby *FUTURE 4*, dla której nie podano wyjściowego wyniku HAQ-DI. Udział chorych z BSA > 3% (dane te nie były raportowane w 5 próbach: *ADEPT*, *COSMOS*, *Genovese 2007*, *MAXIMIZE*, *Mease 2004*) mieścił się w zakresie od 41,0% do 100% w badaniu *SPIRIT-H2H*, gdzie wynikało to z kryteriów włączenia.

Charakterystyki chorych zamieszczone w publikacjach do uwzględnionych w porównaniu pośrednim badań nie zawsze uwzględniały informacje o odsetkach chorych stosujących poszczególne terapie przed włączeniem do badania. Na podstawie dostępnych informacji można określić, że udział pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na uprzednie leczenie csDMARDs wahał się od 79,6% do 100%, a udział leczonych wcześniej NLPZ 90,2% do 100%. W jedenastu z uwzględnionych prób brali udział wyłącznie pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi (bDMARDs lub inhibitorami TNF $\alpha$ ). W pozostałych badaniach wymagano, by pacjenci wykazywali także nieadekwatną odpowiedź na inhibitory TNF $\alpha$ , obok braku odpowiedzi na csDMARDs i/lub NLPZ. Średnio w próbach tych od przed włączeniem do badania za pomocą

inhibitorów TNF $\alpha$  leczonych było od 17,0% do 37%, a w próbach *COSMOS*, *OPAL-BEYOND*, *SPIRIT-P2* 100% włączonych osób.

Charakterystykę wyjściową w badaniach (wartości w grupach uwzględnionych w porównaniu pośrednim) przedstawiają Tabela 88 i Tabela 90 oraz wykresy poniżej tabel.

Tabela 88. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średni wiek [lata]	Udział mężczyzn (%)	Udział pacjentów rasy białej (%)	Średnia masa ciała [kg]	Średni czas trwania ŁZS [lata]	Średnia liczba obrzękniętych stawów	Średnia liczba tkliwych stawów	Średni wyjściowy wynik PASI	Średni wyjściowy wynik HAQ-DI
TNF	<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	PBO	162	54,9	49,2%	93,8%	85,5	9,2	14,3	25,8	8,3	1,0
		ADA 40	151	56,3	48,6%	97,4%	86,0	9,8	14,3	23,9	7,4	1,0
	<i>Genovese 2007</i>	PBO	49	51,0	47,7%	93,9%	88,5	7,2	18,4	29,3	bd.	1,0
		ADA 40	51	56,9	50,4%	98,0%	91,5	7,5	18,2	25,3	bd.	0,9
	<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	PBO	113	61,0	47,0%	97,0%	85,7	7,6	13,4	21,9	8,4	1,0
		GOL 50	146	61,0	45,7%	97,0%	83,5	7,2	14,1	24	9,8	1,0
	<i>IMPACT-2 (Antoni 2005)</i>	PBO	100	51,0	46,5%	94,0%	84,5	7,5	14,4	25,1	10,2	1,1
		IFX 5	100	71,0	47,1%	95,0%	87,9	8,4	13,9	24,6	11,4	1,1
	<i>Mease 2004</i>	PBO	104	45,0	47,3%	91,0%	bd.	9,2	bd.	bd.	bd.	1,1
		ETA 25	101	57,0	47,6%	90,0%	bd.	9,0	bd.	bd.	bd.	1,1
	<i>RAPID-PsA (Mease 2013)</i>	PBO	136	41,9	47,3%	97,1%	82,6	7,9	10,4	19,9	bd.	1,3
		CERT 200	138	46,4	48,2%	97,8%	85,8	9,6	11,0	21,5	bd.	1,3
		CERT 400	135	45,9	47,1%	98,5%	84,8	8,1	10,5	19,6	bd.	1,3
	<i>SELECT-PsA 1</i>	PBO	423	50,4	50,1	89,1%	bd.	6,2	11,0	20,0	11,2	1,1
ADA 40		429	51,4	48,3	87,4%	bd.	5,9	11,6	20,1	9,4	1,1	
IL-23		PBO	126	48,4	49,0%	88,9%	85,2	7,2	10,1	19,8	7,7	1,2

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średni wiek [lata]	Udział mężczyzn (%)	Udział pacjentów rasy białej (%)	Średnia masa ciała [kg]	Średni czas trwania ŁZS [lata]	Średnia liczba obrzękniętych stawów	Średnia liczba tkliwych stawów	Średni wyjściowy wynik PASI	Średni wyjściowy wynik HAQ-DI
IL-17	DISCOVER-1 (Deodhar 2020)	GUS 100 Q8W	127	53,5	48,9%	91,3%	86,3	6,4	10,9	20,2	8,4	1,2
		GUS 100 Q4W	128	51,6	47,4%	94,5%	86,7	6,6	8,6	17,7	9,5	1,1
		PBO	246	47,6	46,3%	98,4%	84,0	5,8	12,3	21,6	9,3	1,3
	DISCOVER-2 (Mease 2020)	GUS 100 Q8W	248	52,0	44,9%	96,8%	83,0	5,1	11,7	19,8	9,7	1,3
		GUS 100 Q4W	245	58,0	45,9%	98,8%	85,8	5,5	12,9	22,4	10,8	1,2
	COSMOS (Coates 2021c)	PBO	96	49	54,2%*	bd.	92	8,7	9	18	9,2	1,2
		GUS 100 Q8W	189	49	45,5%*	bd.	84	8,3	10	21	11,7	1,3
	EXCEED (McInnes 2020)	SEC 300	426	48,8	48,5%	94,4%	83,5	5,1	9,7	19,4	10,6	1,3
		ADA 40	427	53,6	49,5%	91,6%	84,1	5,7	10,2	20,6	10,0	1,2
	FUTURE 2 (McInnes 2015)	PBO	98	bd.	49,9%	96,0%	86,2	bd.	12,1	23,4	11,6	1,2
		SEC 150	100	bd.	46,5%	90,0%	91,2	bd.	11,9	24,1	16,2	1,2
		SEC 300	100	bd.	46,9%	96,0%	85,4	bd.	11,2	20,2	11,9	1,3
FUTURE 3 (Nash 2018)	PBO	137	43,1	50,1%	97,1%	82,6	6,6	10,3	21,9	10,4	1,2	
	SEC 150	138	44,2	50,1%	93,5%	87,1	7,7	11,2	23,3	8,8	1,2	
	SEC 300	139	48,2	49,3%	93,5%	87,1	8,3	8,9	19,7	10,1	1,1	
FUTURE 4 (Kivitz 2019)	PBO	114	39,5	48,5%	100%	83,6	6,9	9,4	21,2	bd.	bd.	
	SEC 150	114	41,2	48,3%	99,1%	85,7	5,6	9,6	20,1	bd.	bd.	
	PBO	332	48,5	49,0%	82,5%	84,1	6,6	29,5	11,7	bd.	1,3	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średni wiek [lata]	Udział mężczyzn (%)	Udział pacjentów rasy białej (%)	Średnia masa ciała [kg]	Średni czas trwania ŁZS [lata]	Średnia liczba obrzękniętych stawów	Średnia liczba tkliwych stawów	Średni wyjściowy wynik PASI	Średni wyjściowy wynik HAQ-DI
	<i>FUTURE 5</i> (Mease 2018)	SEC 150	220	50,5	48,4%	80,9%	83,3	6,7	29,5	12,1	bd.	1,3
		SEC 300	222	48,6	48,9%	82,9%	81,9	6,7	30,7	10,0	bd.	1,2
	<i>MAXIMISE</i> (Baraliakos 2021)	PBO	166	53,0	46,6%	bd.	bd.	2,9	6,2	15,6	bd.	1,5
		SEC 150	165	49,1	46,9%	bd.	bd.	3,3	5,9	14,9	bd.	1,4
		SEC 300	167	46,1	46,2%	bd.	bd.	2,8	6,1	15,3	bd.	1,4
	<i>SPIRIT-H2H</i> (Mease 2020b)	IXE 80 Q4W/Q2W	283	57,0	47,5%	78,0%	85,3	6,6	10,1	19,1	7,9	1,2
		ADA 40	283	53,0	48,3%	75,0%	81,9	5,9	10,7	21,3	7,7	1,3
	<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2017a)	PBO	106	45,3	50,6%	93,4%	83,8	6,3	10,6	19,2	6,2	1,2
		IXE 80 Q2W	103	46,6	49,8%	93,2%	81,6	7,2	12,1	21,5	6,0	1,2
		IXE 80 Q4W	107	42,1	49,1%	95,3%	85,5	6,2	11,4	20,5	6,9	1,2
		ADA 40	101	50,5	48,6%	94,1%	91,6	6,9	9,9	19,3	5,5	1,1
	<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)	PBO	118	47,0	51,5%	92,0%	91,0	9,2	10,3	23,0	5,2	1,2
		IXE 80 Q2W	123	41,0	51,7%	93,0%	85,2	9,9	13,5	25,0	6,2	1,2
		IXE 80 Q4W	122	52,0	52,6%	91,0%	89,9	11,0	13,1	22,0	6,4	1,2
	<i>ULTIMATE</i> (D'Agostino 2021)	PBO	83	47	44,6%*	90,4%*	bd.	bd.	9	15	11	1,2
		SEC 150/300	83	47	45,8%*	90,4%*	bd.	bd.	10	13	9	1,3
JAK	<i>OPAL-BEY-OND</i>	PBO	131	39,0	49,0%	90,0%	82,1	9,4	10,5	19,8	bd.	1,3
		TOF 5	131	51,0	49,5%	92,0%	87,9	9,6	12,1	20,5	bd.	1,3

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Średni wiek [lata]	Udział mężczyzn (%)	Udział pacjentów rasy białej (%)	Średnia masa ciała [kg]	Średni czas trwania ŁZS [lata]	Średnia liczba obrzękniętych stawów	Średnia liczba tkliwych stawów	Średni wyjściowy wynik PASI	Średni wyjściowy wynik HAQ-DI
	<i>(Gladman 2017)</i>											
	<i>OPAL-BROADEN (Mease 2017)</i>	PBO	105	47,0	47,7%	99,0%	82,1	6,4	11,5	20,6	bd.	1,1
		TOF 5	107	47,0	49,4%	98,0%	83,7	7,3	12,9	20,5	bd.	1,2
		ADA 40	106	53,0	47,4%	97,0%	83,2	5,3	9,8	17,1	bd.	1,1

Tabela 89. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Grupa	DAS	DAS 28	DLQI	BSA	Udział chorych z BSA > 3% (%)	VAS ocena ogólna przez badacza	VAS ocena ogólna przez pacjenta	VAS ocena bólu przez pacjenta
	<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	53,5 (15,7)	48,1 (21,2)	48,8 (21,7)
		ADA 40	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	53,8 (15,7)	47,1 (23,2)	51,1 (21,4)
	<i>Genovese 2007</i>	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	57,1 (16,2)	46,3 (24,6)	49,1 (23,5)
		ADA 40	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	52,5 (17,1)	42,9 (22,4)	43,3 (23,4)
TNF	<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	PBO	bd.	4,3 (1,0)	bd.	14,7% (15,7)	70,0%	bd.	bd.	bd.
		GOL 50	bd.	4,4 (1,1)	bd.	16,2% (17,7)	75,0%	bd.	bd.	bd.
	<i>IMPACT-2 (Antoni 2005)</i>	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	87,0%	59 (17)*	59 (22)*	59 (23)*
		IFX 5	bd.	bd.	bd.	bd.	83,0%	55 (18)*	54 (21)*	56 (21)*
	<i>Mease 2004</i>	PBO	bd.	bd.	bd.	10,20%	bd.	bd.	bd.	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa le- ków	Badanie	Grupa	DAS	DAS 28	DLQI	BSA	Udział chorych z BSA > 3% (%)	VAS ocena ogólna przez badacza	VAS ocena ogólna przez pacjenta	VAS ocena bólu przez pacjenta	
IL-23	RAPID-PsA (Mease 2013)	ETA 25	bd.	bd.	bd.	10,90%	bd.	bd.	bd.	bd.	
		PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	63,2%	58,7 (18,7)	57,0 (22,4)	60,0 (22,0)	
		CERT 200	bd.	bd.	bd.	bd.	65,2%	56,8 (18,2)	60,2 (21,0)	59,7 (20,7)	
		CERT 400	bd.	bd.	bd.	bd.	56,3%	58,2 (18,9)	60,2 (18,4)	61,1 (18,5)	
	SELECT-PsA 1	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	49,9%	bd.	bd.	bd.	
		ADA 40	bd.	bd.	bd.	bd.	49,2%	bd.	bd.	bd.	
	DISCOVER-1 (Deodhar 2020)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	61,9%	63 (17)*	61 (22)*	58 (22)*	
		GUS 100 Q8W	bd.	bd.	bd.	bd.	64,6%	62 (17)*	65 (20)*	60 (21)*	
		GUS 100 Q4W	bd.	bd.	bd.	bd.	69,5%	62 (16)*	61 (20)*	59 (20)*	
		DISCOVER-2 (Mease 2020)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	74,4%	66 (15)*	65 (19)*	63 (18)*
			GUS 100 Q8W	bd.	bd.	bd.	bd.	71,0%	66 (16)*	65 (19)*	63 (20)*
			GUS 100 Q4W	bd.	bd.	bd.	bd.	75,1%	66 (15)*	64 (19)*	62 (20)*
COSMOS (Coates 2021c)	PBO	bd.	bd.	bd.	13,4%	bd.	69* (15*)	62* (17*)	60* (18*)		
	GUS 100 Q8W	bd.	bd.	bd.	17,9%	bd.	64* (17*)	65* (17*)	65* (19*)		
IL-17	EXCEED (McInnes 2020)	SEC 300	bd.	bd.	bd.	bd.	50,5%	60,0 (17,12)	64,0 (19,67)	58,6 (23,49)	
		ADA 40	bd.	bd.	bd.	bd.	47,3%	61,4 (15,92)	61,9 (20,75)	57,9 (22,42)	
	FUTURE 2 (McInnes 2015)	PBO	bd.	4,7 (1,0)	bd.	bd.	44,0%	55,0 (16,0)	bd.	55,4 (22,1)	
		SEC 150	bd.	4,9 (1,1)	bd.	bd.	58,0%	56,7 (16,6)	bd.	58,9 (19,8)	
		SEC 300	bd.	4,8 (1,0)	bd.	bd.	41,0%	55,0 (14,7)	bd.	57,7 (19,0)	
	PBO	bd.	4,7 (1,1)	bd.	bd.	43,1%	54,8 (18,1)	60,6 (20,9)	53,3 (23,8)		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa le- ków	Badanie	Grupa	DAS	DAS 28	DLQI	BSA	Udział chorych z BSA > 3% (%)	VAS ocena ogólna przez badacza	VAS ocena ogólna przez pacjenta	VAS ocena bólu przez pacjenta
	<i>FUTURE 3</i> (Nash 2018)	SEC 150	bd.	4,6 (1,1)	bd.	bd.	49,3%	55,2 (16,7)	59,8 (22,1)	54,4 (21,4)
		SEC 300	bd.	4,5 (1,0)	bd.	bd.	44,6%	51,8 (19,7)	59,9 (20,8)	54,8 (23,8)
	<i>FUTURE 4</i> (Kivitz 2019)	PBO	bd.	4,6 (1,0)	bd.	bd.	54,4%	bd.	bd.	bd.
		SEC 150	bd.	4,5 (1,0)	bd.	bd.	48,2%	bd.	bd.	bd.
	<i>FUTURE 5</i> (Mease 2018)	PBO	bd.	4,6 (1,1)	bd.	bd.	48,8%	54,3 (20,3)	52,5 (22,2)	53,6 (24,5)
		SEC 150	bd.	4,7 (1,0)	bd.	bd.	56,8%	57,7 (18,6)	53,9 (22,6)	56,5 (22,8)
		SEC 300	bd.	4,5 (1,0)	bd.	bd.	49,5%	55,4 (18,3)	55,0 (22,8)	52,8 (24,8)
	<i>MAXIMISE</i> (Baraliakos 2021)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		SEC 150	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		SEC 300	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<i>SPIRIT-H2H</i> (Mease 2020b)	IXE 80 Q4W/Q2W	bd.	bd.	9,8 (7,6)	14,8% (18,4)	100% ≥ 10: 40%	58,9 (17,5)	62,4 (20,3)	59,7 (21,9)
		ADA 40	bd.	bd.	9,8 (7,6)	12,9% (15,6)	100% ≥ 10: 37%	58,4 (18,2)	65,2 (20,7)	62,4 (21,1)
	<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2017a)	PBO	bd.	4,9 (1,0)	bd.	14,4% (20,2)	67,7%	55,9 (19,3)	61,1 (22,7)	58,5 (23,0)
		IXE 80 Q2W	bd.	5,0 (1,1)	bd.	12,0% (15,6)	64,8%	58,5 (19,0)	62,5 (19,9)	58,4 (21,7)
		IXE 80 Q4W	bd.	5,0 (1,0)	bd.	15,1% (16,3)	73,0%	57,6 (18,7)	62,7 (19,1)	60,1 (19,4)
		ADA 40	bd.	4,9 (1,0)	bd.	14,8% (19,2)	72,3%	55,4 (18,7)	59,1 (19,1)	58,7 (19,7)
	<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)	PBO	bd.	5,0 (1,1)	bd.	13%	57,0%	58,9 (20,7)	64,1 (21,5)	bd.
		IXE 80 Q2W	bd.	5,1 (1,1)	bd.	17%	55,0%	64,6 (16,8)	66,0 (20,5)	bd.

Tremfya® (guselkumab)

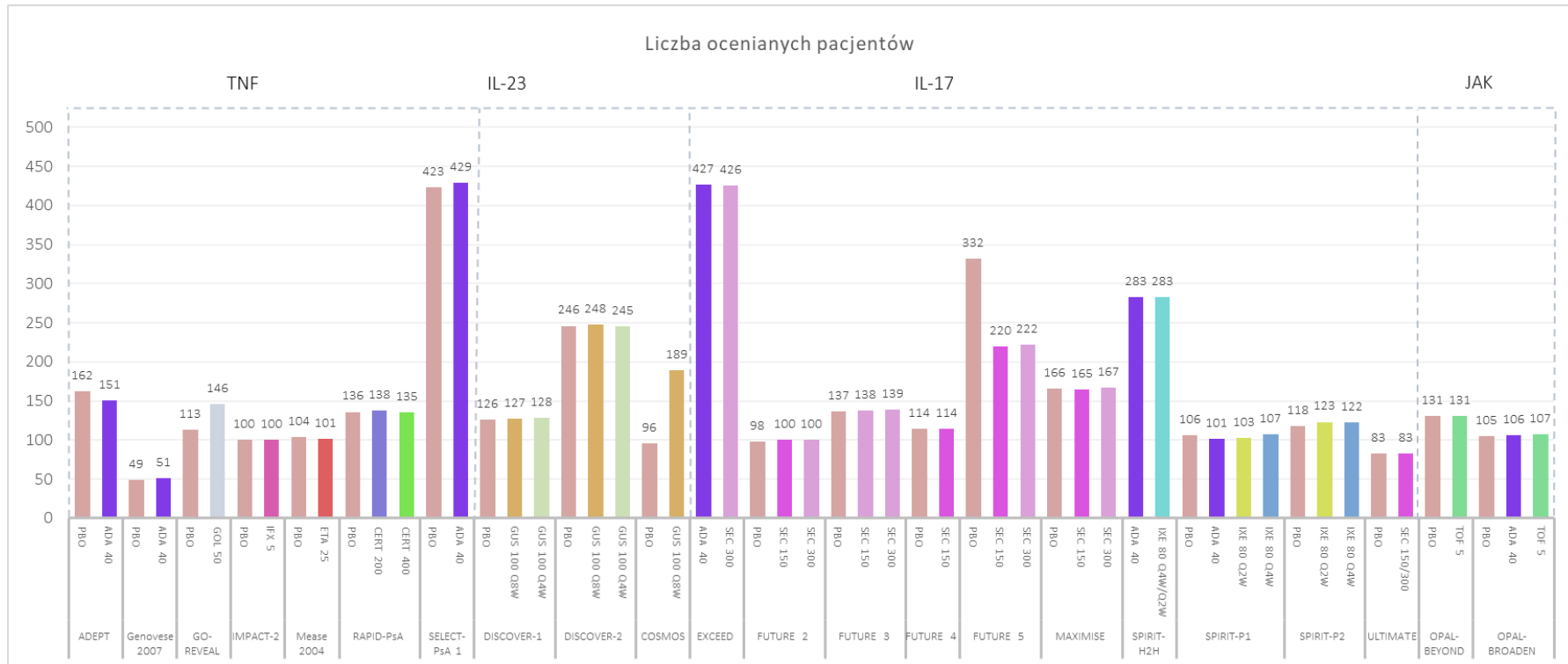
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa le- ków	Badanie	Grupa	DAS	DAS 28	DLQI	BSA	Udział chorych z BSA > 3% (%)	VAS ocena ogólna przez badacza	VAS ocena ogólna przez pacjenta	VAS ocena bólu przez pacjenta
		IXE 80 Q4W	bd.	5,1 (1,1)	bd.	19%	56,0%	60,3 (20,9)	66,4 (20,5)	bd.
	<i>ULTIMATE</i> (D'Agostino 2021)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	52	60	bd.
		SEC 150/300	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	56	60	bd.
	<i>OPAL-BEYOND</i> (Gladman 2017)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	66,0%	bd.	bd.	bd.
		TOF 5	bd.	bd.	bd.	bd.	61,0%	bd.	bd.	bd.
JAK	<i>OPAL-BROADEN</i> (Mease 2017)	PBO	bd.	bd.	bd.	bd.	78,0%	bd.	bd.	bd.
		TOF 5	bd.	bd.	bd.	bd.	77,0%	bd.	bd.	bd.
		ADA 40	bd.	bd.	bd.	bd.	74,0%	bd.	bd.	bd.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

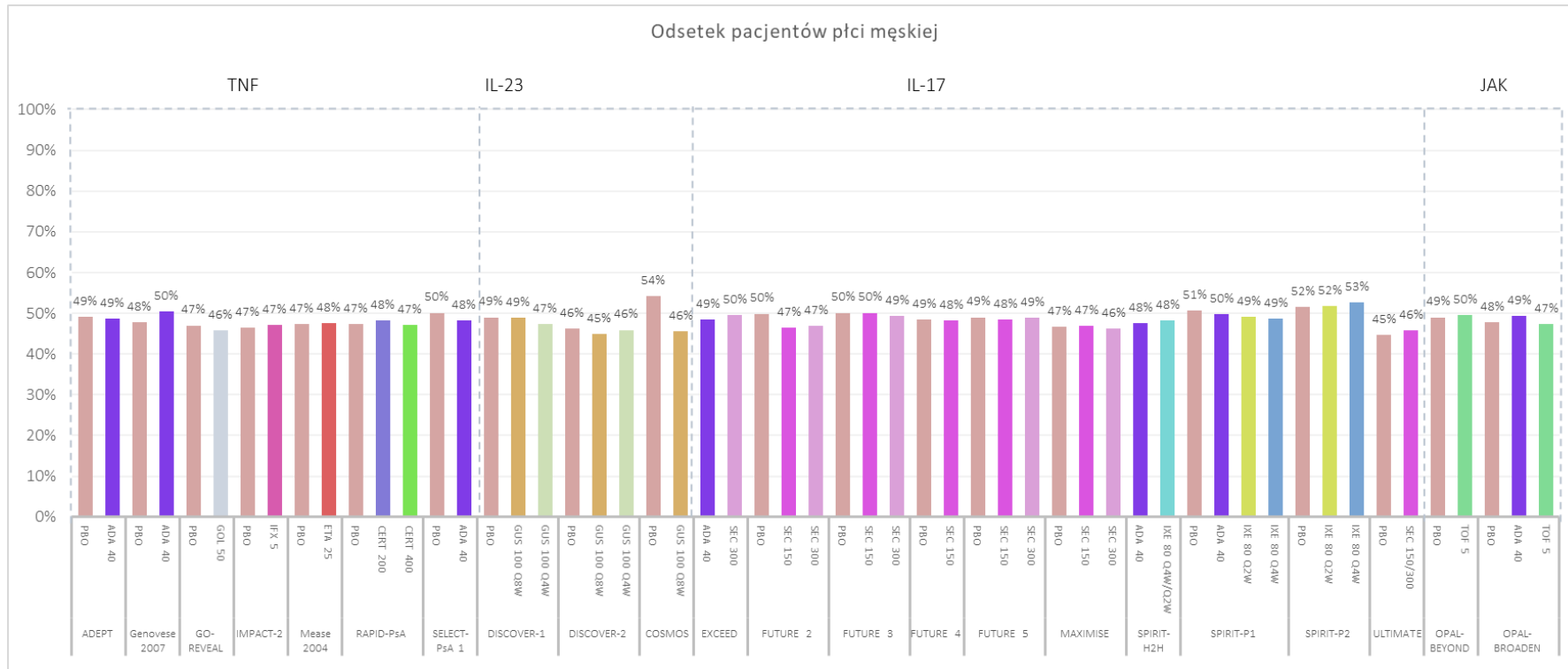
Wykres 103. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba ocenianych pacjentów; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

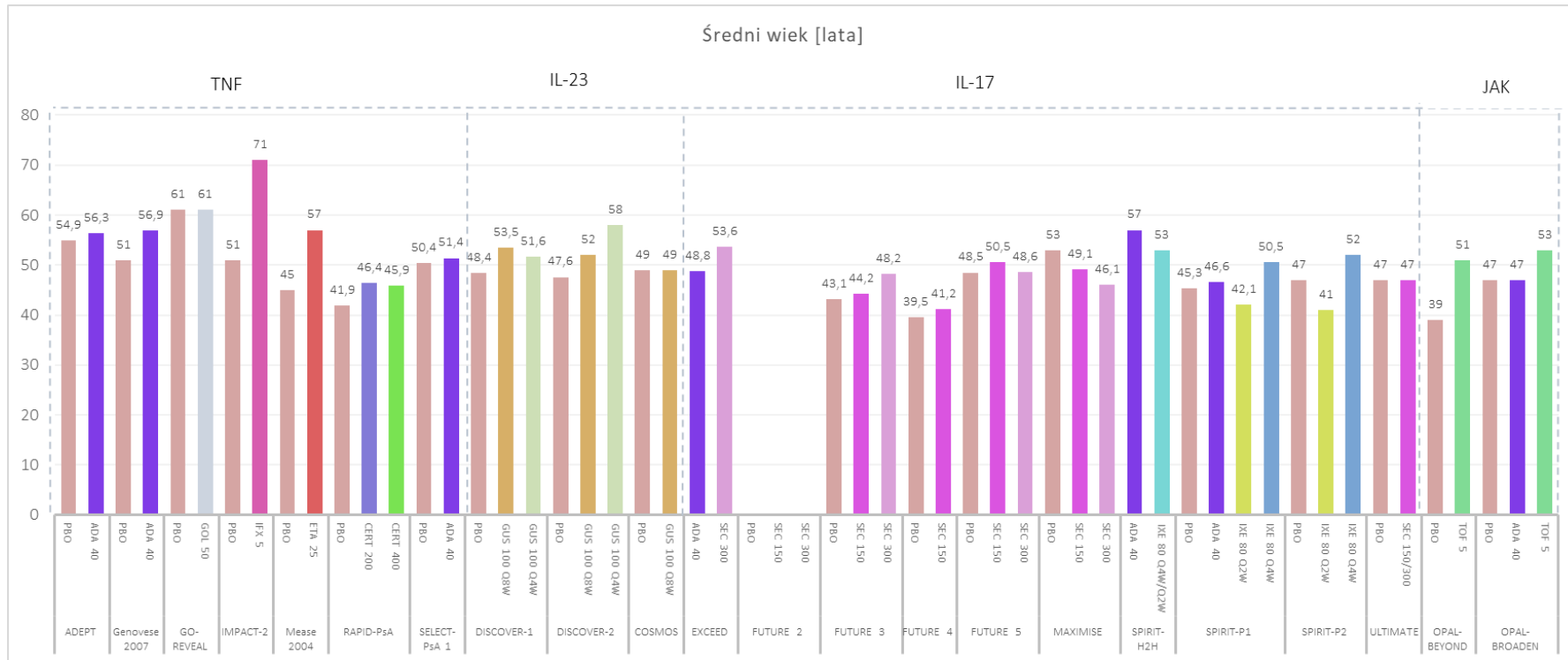
Wykres 104. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów płci męskiej; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

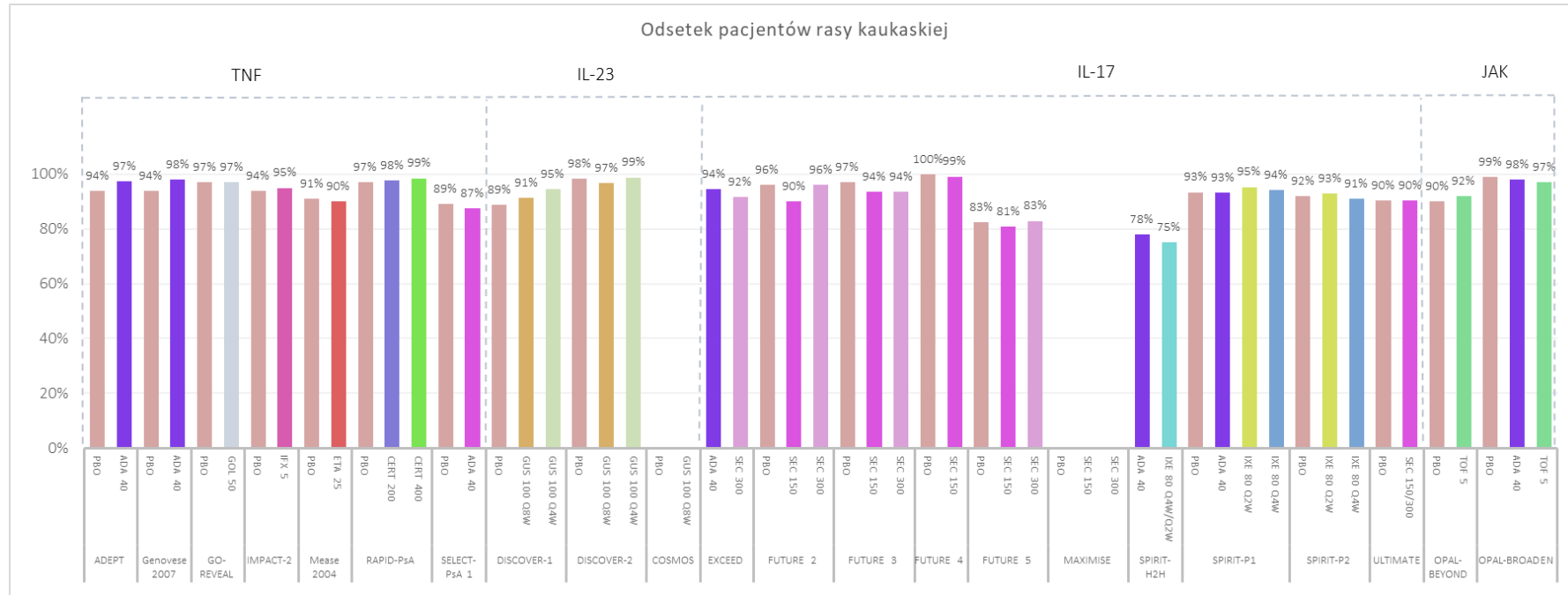
Wykres 105. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wiek; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

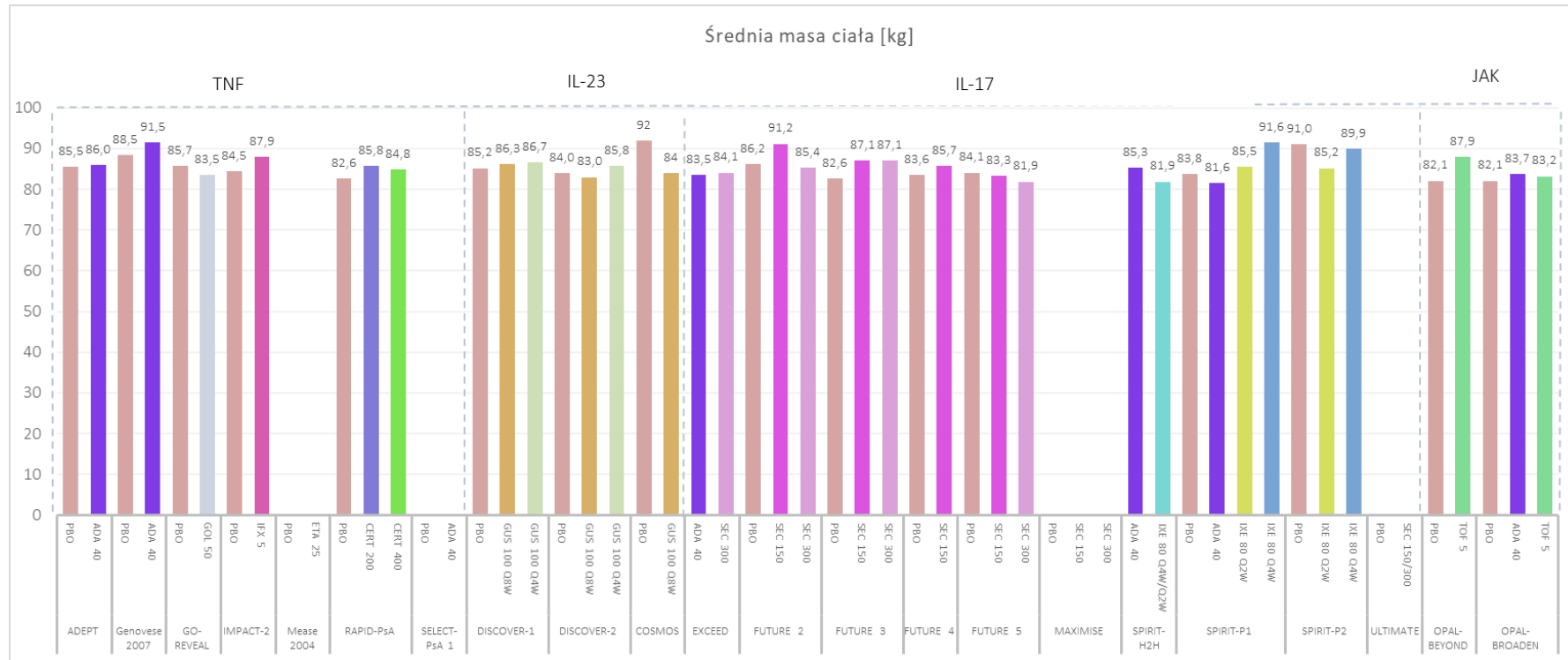
Wykres 106. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów rasy kaukaskiej; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

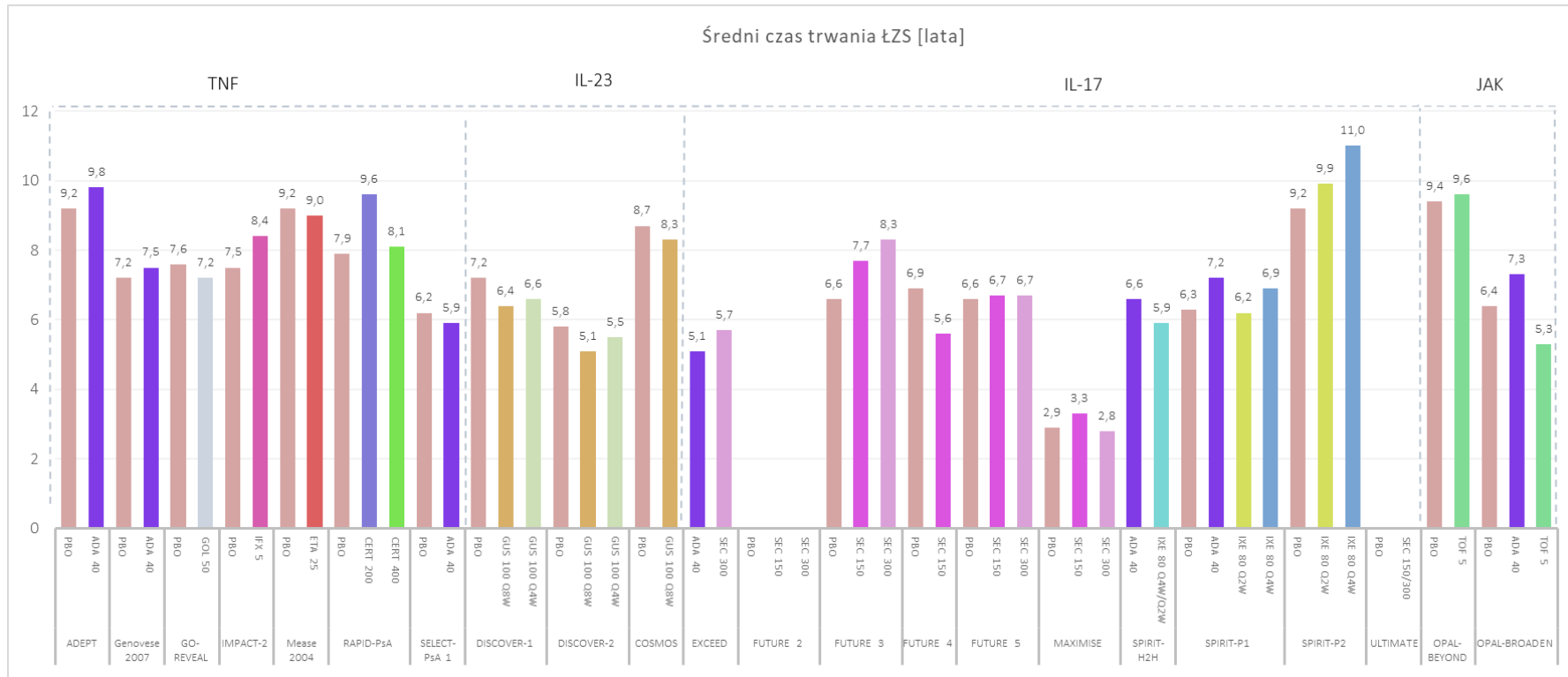
Wykres 107. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia masa ciała pacjentów; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 108. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni czas trwania ŁZS; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

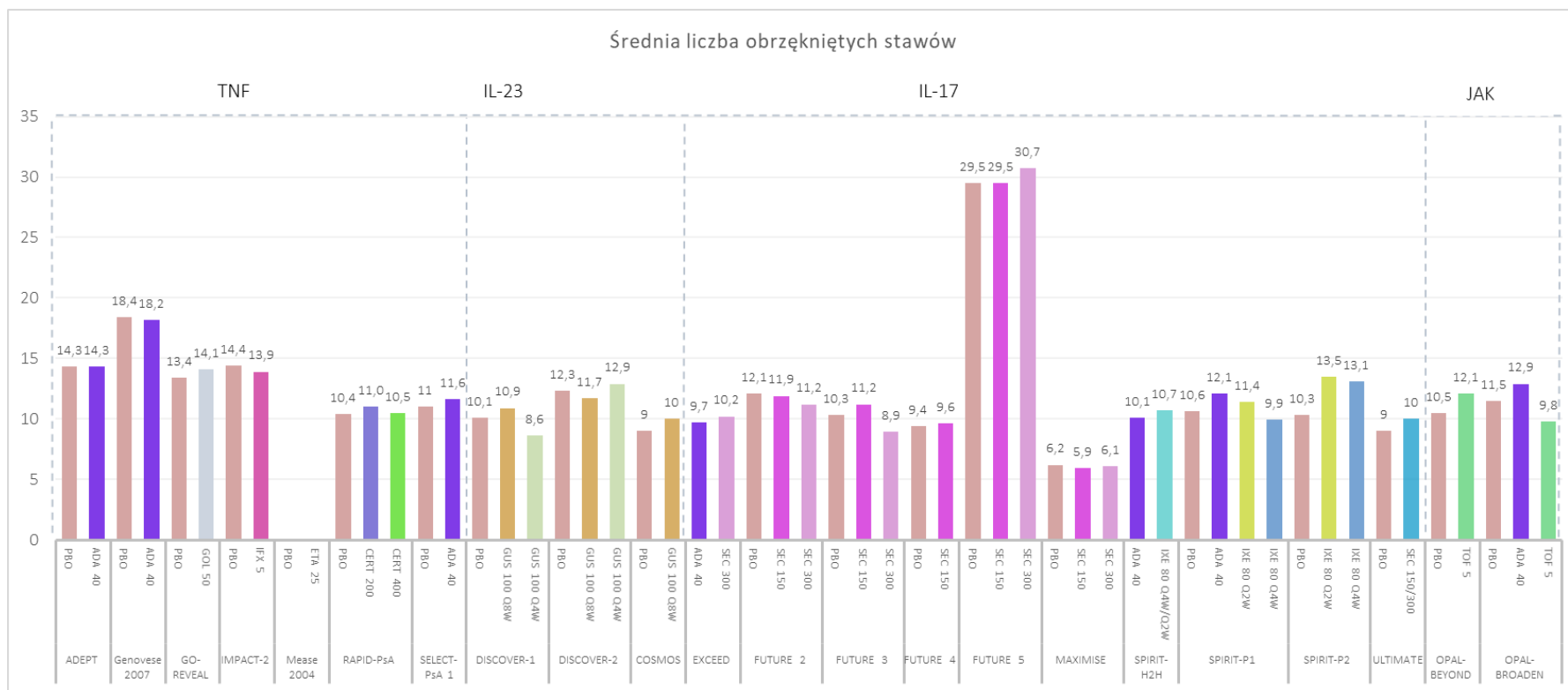


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



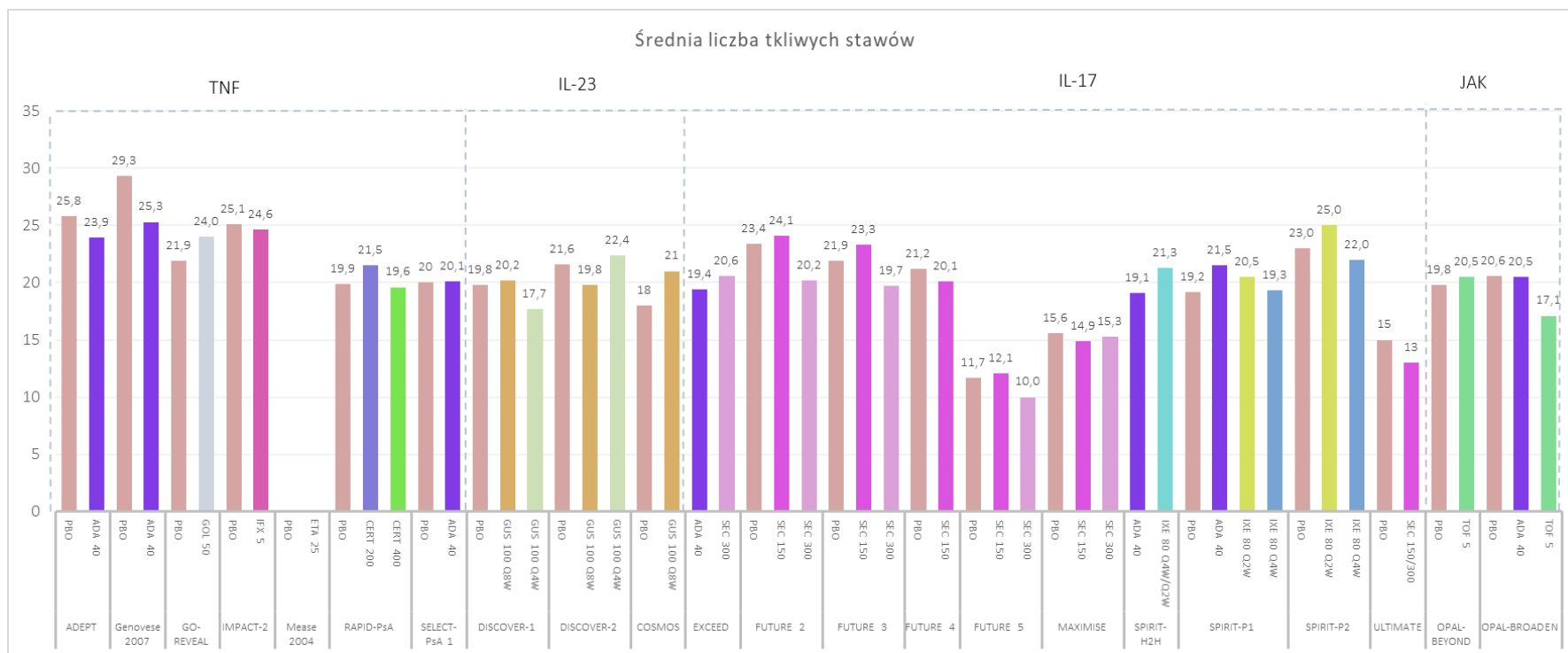
Wykres 109. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba obrzękniętych stawów; badania DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

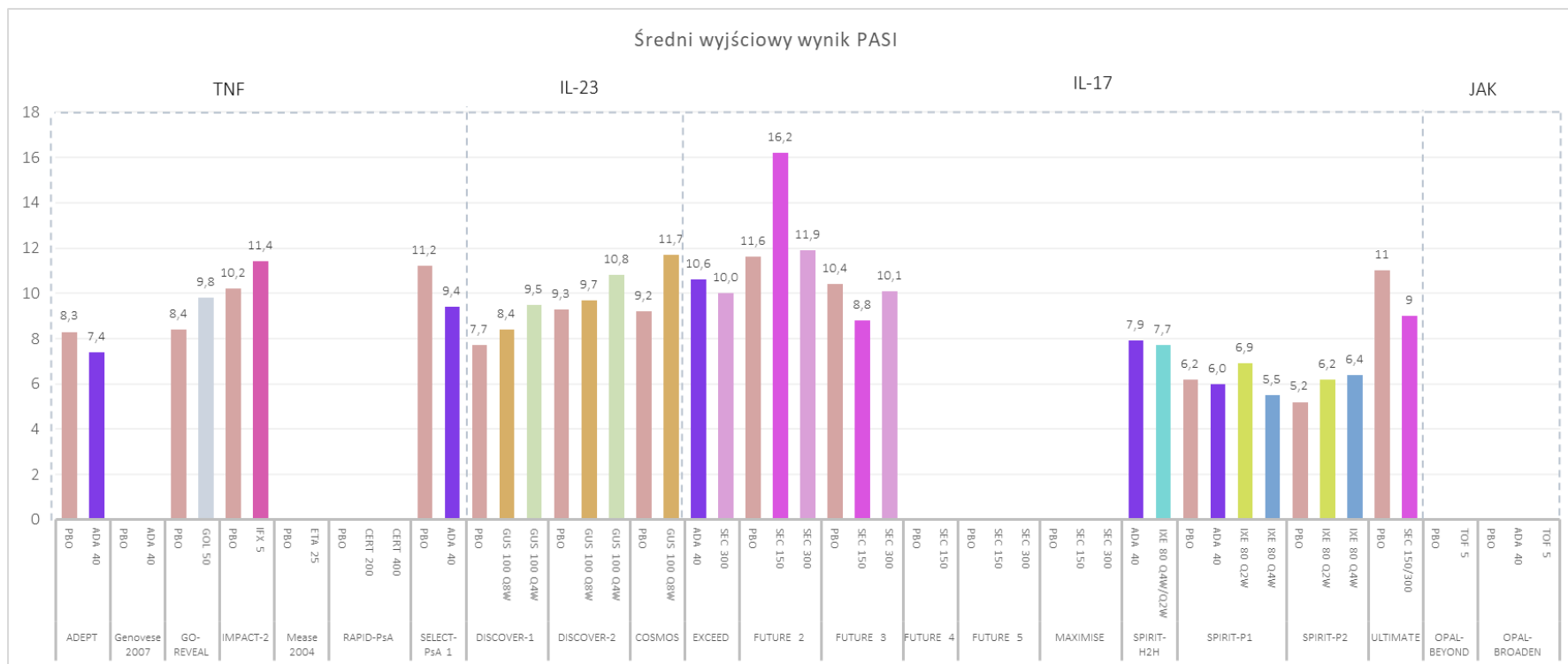
Wykres 110. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba tkliwych stawów; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

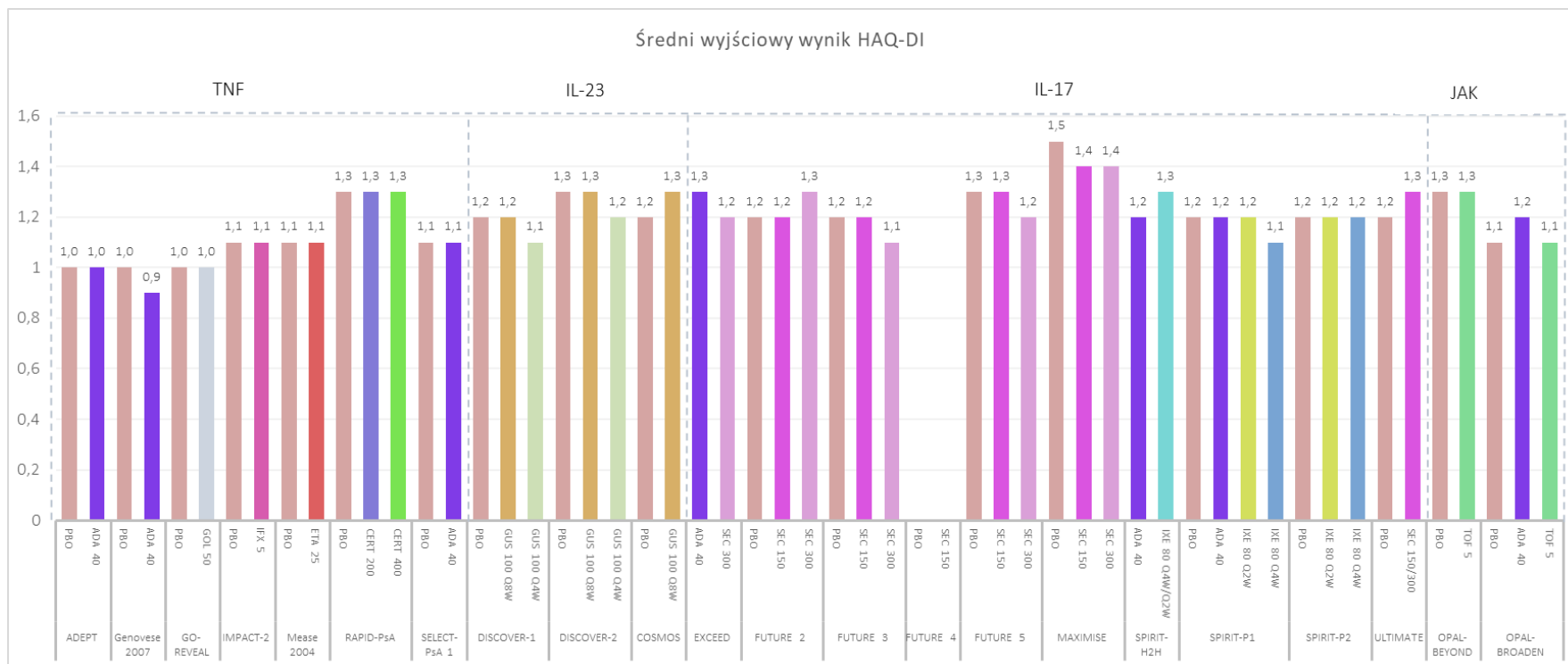
Wykres 111. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wyjściowy wynik PASI; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

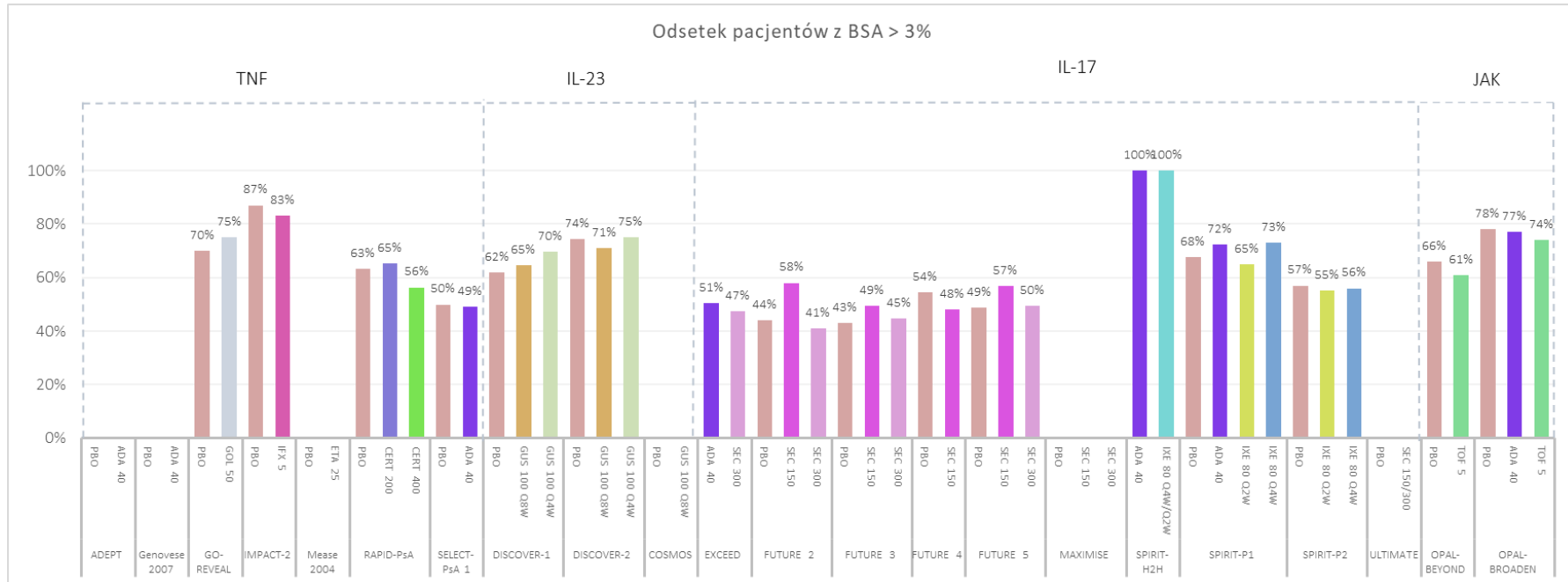
Wykres 112. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wyjściowy wynik HAQ-DI; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 113. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów z BSA > 3%; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 90. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – leczenie stosowane przed włączeniem do badania oraz wejściowo; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMRDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
TNF	<i>ADEPT</i> ( <i>Mease 2005</i> )	PBO	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	50% <sup>2,4</sup>	–	–	–
		ADA 40	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	51% <sup>2,4</sup>	–	–	–
	<i>Genovese 2007</i>	PBO	• ogółem: 100% <sup>2</sup> • MTX: 79,6% <sup>2</sup>	0,0% <sup>1</sup>	98,0% <sup>2</sup>	–	67,3% <sup>2</sup>	46,9% <sup>2</sup>	–	85,7%	doustne: 18,4% <sup>2</sup>
		ADA 40	• ogółem: 100% <sup>1</sup> • MTX: 80,4% <sup>2</sup>	0,0% <sup>1</sup>	90,2%	–	64,7% <sup>2</sup>	47,1% <sup>2</sup>	–	72,6%	doustne: 7,8% <sup>2</sup>
	<i>GO-REVEAL</i> ( <i>Kavanaugh 2009</i> )	PBO	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	48% <sup>2</sup>	–	78% <sup>2</sup>	doustne: 17% <sup>2</sup>
		GOL 50	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	49% <sup>2</sup>	–	75% <sup>2</sup>	doustne: 13% <sup>2</sup>
	<i>IMPACT-2</i> ( <i>Antoni 2005</i> )	PBO	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	45% <sup>2</sup>	–	73% <sup>2</sup>	doustne: 10% <sup>2</sup>
		IFX 5	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	47% <sup>2</sup>	–	71% <sup>2</sup>	doustne: 15% <sup>2</sup>
	<i>Mease 2004</i>	PBO	–	0,0% <sup>1</sup>	100% <sup>1</sup>	–	–	41% <sup>2</sup>	–	83% <sup>2</sup>	kortykosteroidy: 15% <sup>2</sup>
		ETA 25	–	0,0% <sup>1</sup>	100% <sup>1</sup>	–	–	42% <sup>2</sup>	–	88% <sup>2</sup>	kortykosteroidy: 19% <sup>2</sup>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
IL-23	RAPID-PsA (Mease 2013)	PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 54,4%<sup>2</sup></li> <li>• ≥ 2: 44,1%<sup>2</sup></li> </ul>	19,1% <sup>2</sup>	–	–	64,7%* <sup>2</sup>	61,8% <sup>2</sup>	–	–	–
		CERT 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 44,2%<sup>2</sup></li> <li>• ≥ 2: 52,9%<sup>2</sup></li> </ul>	22,5% <sup>2</sup>	–	–	71,7%* <sup>2</sup>	63,8% <sup>2</sup>	–	–	–
		CERT 400	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 53,3%<sup>2</sup></li> <li>• ≥ 2: 44,5%<sup>2</sup></li> </ul>	17,0% <sup>2</sup>	–	–	74,1%* <sup>2</sup>	65,2% <sup>2</sup>	–	–	–
	SELECT-PsA 1	PBO	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	82,0% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyłącznie MTX: 63,1%<sup>2</sup></li> <li>• MTX + inny csDMARDs: 6,1%<sup>2</sup></li> </ul>	12,8% <sup>2</sup>	–	16,5% <sup>2</sup>
		ADA 40	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	80,9% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyłącznie MTX: 62,9%<sup>2</sup></li> <li>• MTX + inny csDMARDs: 3,7%<sup>2</sup></li> </ul>	14,2% <sup>2</sup>	–	16,8% <sup>2</sup>
	DI-SCOVER-1 (Deodhar 2020)	PBO	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 31,0%<sup>2</sup></li> <li>• 1: 28%</li> <li>• 2: 3%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	3% <sup>2</sup>	65% <sup>2</sup>	56% <sup>2</sup>	–	61% <sup>2</sup>	doustne: 16% <sup>2</sup>
GUS 100 Q8W		bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 32,3%<sup>2</sup></li> <li>• 1: 27%</li> <li>• 2: 6%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	5% <sup>2</sup>	65% <sup>2</sup>	54% <sup>2</sup>	–	56% <sup>2</sup>	doustne: 18% <sup>2</sup>	
GUS 100 Q4W		bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 29,7%<sup>2</sup></li> <li>• 1: 26%</li> <li>• 2: 4%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	2% <sup>2</sup>	64% <sup>2</sup>	56% <sup>2</sup>	–	54% <sup>2</sup>	doustne: 13% <sup>2</sup>	
PBO		bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	2% <sup>2</sup>	70% <sup>2</sup>	63% <sup>2</sup>	–	68% <sup>2</sup>	doustne: 20% <sup>2</sup>	
DI-SCOVER-2	GUS 100 Q8W	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	2% <sup>2</sup>	69% <sup>2</sup>	57% <sup>2</sup>	–	67% <sup>2</sup>	doustne: 20% <sup>2</sup>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
	(Mease 2020)	GUS 100 Q4W	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	2% <sup>2</sup>	69% <sup>2</sup>	60% <sup>2</sup>	–	70% <sup>2</sup>	doustne: 19% <sup>2</sup>
	COSMOS (Coates 2021c)	PBO	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 100%<sup>1</sup></li> <li>1: 88,5%*</li> <li>2: 11,5%*</li> <li>nieadekwatna odpowiedź: 82,3%*</li> <li>nietolerancja: 17,7%*</li> </ul>	–	–	–	53,1%* <sup>2</sup>	–	–	–
		GUS 100 Q8W	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 100%<sup>1</sup></li> <li>1: 88,4%*</li> <li>2: 11,6%*</li> <li>nieadekwatna odpowiedź: 84,1%*</li> <li>nietolerancja: 15,9%*</li> </ul>	–	–	–	55,6%* <sup>2</sup>	–	–	–
	EXCEED (McInnes 2020)	SEC 300	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	systemowe: 14% <sup>2</sup>
		ADA 40	bd. <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	bd. <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	systemowe: 14% <sup>2</sup>
IL-17	FUTURE 2 (McInnes 2015)	PBO	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 35,0%*<sup>2</sup></li> <li>1: 16%</li> <li>2 lub 3: 19%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	51% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 21% <sup>3</sup>
		SEC 150	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 37,0%*<sup>2</sup></li> <li>1: 26%</li> <li>2 lub 3: 11%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	47% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 23% <sup>3</sup>
		SEC 300	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 33,0%*<sup>2</sup></li> <li>1: 16%</li> <li>2 lub 3: 17%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	44% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 18% <sup>3</sup>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
	FUTURE 3 (Nash 2018)	PBO	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 32,1%*2</li> <li>1: 14,6%</li> <li>≥2: 17,5%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	49,6% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 23,4% <sup>3</sup>
		SEC 150	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>31,8%*2</li> <li>1: 15,9%</li> <li>≥2: 15,9%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	42,8% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 17,4% <sup>3</sup>
		SEC 300	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>31,7%*2</li> <li>1: 13,7%</li> <li>≥2: 15,9%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	50,4% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 16,5% <sup>3</sup>
	FUTURE 4 (Kivitz 2019)	PBO	bd. <sup>1</sup>	23,7%*2	bd. <sup>1</sup>	–	–	50,0% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 16,7% <sup>3</sup>
		SEC 150	bd. <sup>1</sup>	23,7%*2	bd. <sup>1</sup>	–	–	52,6% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 17,5% <sup>3</sup>
	FUTURE 5 (Mease 2018)	PBO	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>29,5%*2</li> <li>1: 19,6%</li> <li>≥2: 9,9%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	47,9% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 16,0% <sup>3</sup>
		SEC 150	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>29,5%*2</li> <li>1: 19,5%</li> <li>≥2: 10,0%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	49,1% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 20,0% <sup>3</sup>
		SEC 300	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30,7%*2</li> <li>1: 20,3%</li> <li>≥2: 10,4%</li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	50,5% <sup>3</sup>	–	–	systemowe: 15,3% <sup>3</sup>
	MAXIMISE (Baralia- kos 2021)	PBO	0,0% <sup>1,4</sup>	0,0% <sup>1</sup>	100% <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–
		SEC 150	0,0% <sup>1,4</sup>	0,0% <sup>1</sup>	100% <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–
		SEC 300	0,0% <sup>1,4</sup>	0,0% <sup>1</sup>	100% <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
Tremfya® (guselkumab)	SPIRIT-H2H (Mease 2020b)	IXE 80 Q4W/Q2W	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–	–
		ADA 40	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	–	–	–	–
	SPIRIT-P1 (Mease 2017a)	PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestosujący: 12,3%<sup>2</sup></li> <li>stosujący uprzednio: 22,6%<sup>2</sup></li> </ul>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	65,1% <sup>2</sup>	55,7% <sup>2</sup>	–	–	–
		IXE 80 Q2W	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestosujący: 16,5%<sup>2</sup></li> <li>stosujący uprzednio: 22,3%<sup>2</sup></li> </ul>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	61,2% <sup>2</sup>	51,5% <sup>2</sup>	–	–	–
		IXE 80 Q4W	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestosujący: 15,9%<sup>2</sup></li> <li>stosujący uprzednio: 20,6%<sup>2</sup></li> </ul>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	63,6% <sup>2</sup>	53,3% <sup>2</sup>	–	–	–
		ADA 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestosujący: 13,9%<sup>2</sup></li> <li>stosujący uprzednio: 19,8%<sup>2</sup></li> </ul>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	66,3% <sup>2</sup>	56,4% <sup>2</sup>	–	–	–
		PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 100%<sup>1</sup></li> <li>nieadekwatna odpowiedź na 1: 58%<sup>5</sup></li> </ul>	bd. <sup>1</sup>	–	–	44% <sup>2</sup>	34% <sup>2</sup>	–	–	–

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo					
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy	
				<ul style="list-style-type: none"> <li>nieadekwatna odpowiedź na 2: 35%<sup>5</sup></li> <li>nietolerancja: 8%</li> </ul>								
	SPIRIT-P2 (Nash 2017)	IXE 80 Q2W	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 100%<sup>1</sup></li> <li>nieadekwatna odpowiedź na 1: 53%<sup>5</sup></li> <li>nieadekwatna odpowiedź na 2: 37%<sup>5</sup></li> <li>nietolerancja: 10%</li> </ul>	–	–	59% <sup>2</sup>	50% <sup>2</sup>	–	–	–	
		IXE 80 Q4W	bd. <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 100%<sup>1</sup></li> <li>nieadekwatna odpowiedź na 1: 58%<sup>5</sup></li> <li>nieadekwatna odpowiedź na 2: 34%<sup>5</sup></li> <li>nietolerancja: 8%</li> </ul>	–	–	49% <sup>2</sup>	39% <sup>2</sup>	–	–	–	
	ULTIMATE (D'Ago-stino 2021)	PBO	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	41,0%* <sup>2</sup>	–	–	22,9%* <sup>2</sup>	
		SEC 150/300	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	42,2%* <sup>2</sup>	–	–	15,7%* <sup>2</sup>	
	OPAL-BEY-OND (Gladman 2017)	PBO	–	100% <sup>1,6</sup>	–	–	–	77% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSZ: 7%</li> <li>LEF: 15%</li> <li>inne: 1%</li> </ul>	–	doustne: 24% <sup>2</sup>	
JAK		TOF 5	–	100% <sup>1,6</sup>	–	–	–	75% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSZ: 9%</li> <li>LEF: 16%</li> <li>inne: 2%</li> </ul>	–	doustne: 28% <sup>2</sup>	
	OPAL-BROADEN	PBO	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	88% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSZ: 9%</li> <li>LEF: 4%</li> <li>HQC: 0%</li> <li>Inne: 0%</li> </ul>	–	doustne: 17% <sup>2</sup>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Grupa	Leczenie stosowane przed włączeniem				Leczenie stosowane wejściowo				
			csDMARDs	bDMARDs	NLPZ	apremilast	csDMARDs ogółem	MTX	inne csDMARDs	NLPZ	kortykosteroidy
	(Mease 2017)	TOF 5	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	85% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSZ: 7%</li> <li>• LEF: 7%</li> <li>• HCQ: 0%</li> <li>• Inne: 1%</li> </ul>	–	doustne: 27% <sup>2</sup>
		ADA 40	100% <sup>1</sup>	0,0% <sup>1</sup>	–	–	–	75% <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSZ: 14%</li> <li>• LEF: 9%</li> <li>• HCQ: 1%</li> <li>• inne: 1%</li> </ul>	–	doustne: 22% <sup>2</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 na podstawie kryteriów włączenia do badania;

2 stosowane wyjściowo (*baseline*);

3 stosowane w momencie randomizacji;

4 zgodnie z kryteriami kwalifikacji zabronione było włączenie pacjentów aktualnie leczonych csDMARDs, z wyjątkiem osób przyjmujących MTX;

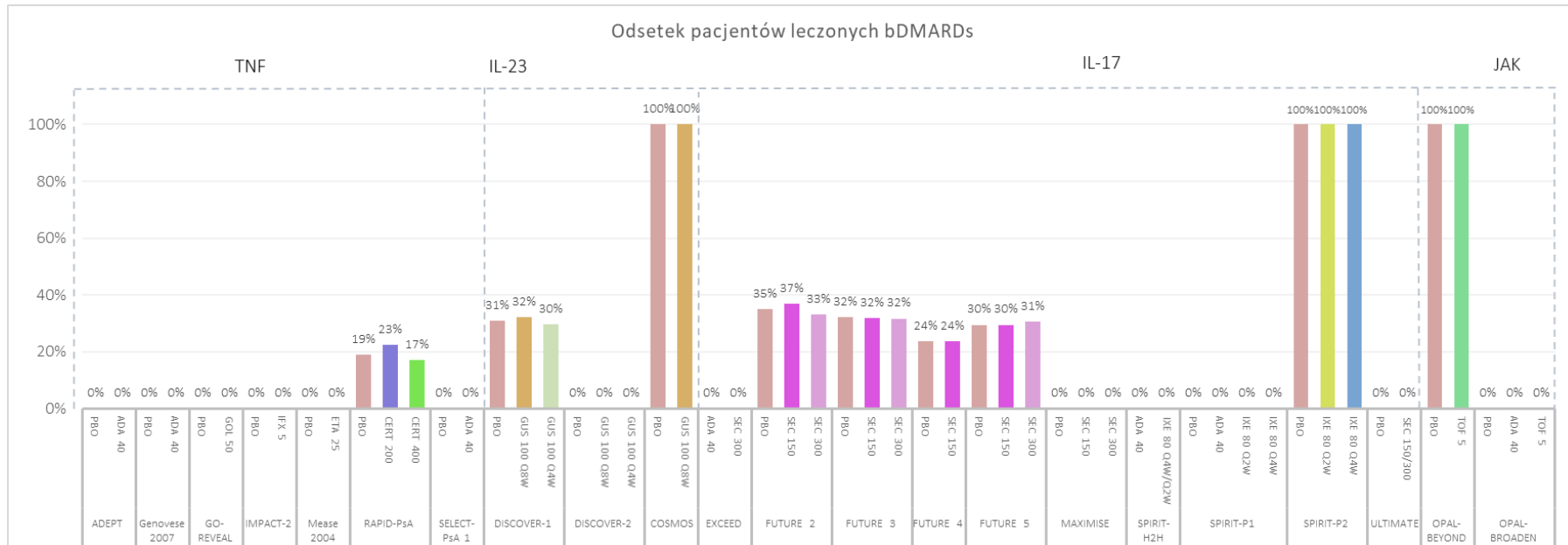
5 nieadekwatna odpowiedź;

6 pacjenci z grup PBO i TOF 5 wyjściowo stosowali średnio 1,5 (SD: 0,8) i 1,7 (SD: 1,0) TNFi.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 114. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów leczonych przed włączeniem bDMARDs; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.2.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Ocenę wiarygodności zewnętrznej badań włączonych do sieci porównania pośredniego guselkumabu z wybranymi komparatorami, stosowanych w leczeniu ŁZS przeprowadzono poprzez porównanie populacji wspomnianych badań z populacją docelową wnioskowanego programu.

Do wnioskowanego programu lekowego włączeni będą mogli być dorośli pacjenci ( $\geq 18$  lat; przy czym kryterium wieku nie jest uwzględnione w zapisach wnioskowanego programu lekowego, jednak wynika z zapisów wskazania rejestracyjnego leku) spełniający jednocześnie kryteria:

1. z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,
2. z aktywną i ciężką postacią choroby;
3. z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

W wyjątkowych sytuacjach tj. w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

#### Rozpoznanie ustalone w oparciu o kryteria CASPAR

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego precyzują, że do spełnienia kryterium CASPAR konieczne jest uzyskanie co najmniej 3 punktów przyznawanych na zasadach opisanych w tabeli poniżej:

Tabela 91. Kryteria ustalenia rozpoznania ŁZS w oparciu o kryteria CASPAR sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.

Kryteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,</li> <li>• <i>dactylitis</i> obecnie lub dodatni wywiad w kierunku <i>dactylitis</i> potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</li> <li>• brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</li> <li>• typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw napałka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</li> <li>• zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</li> </ul>

Do wszystkich uwzględnionych w porównaniu pośrednim badań mogli być włączeni wyłącznie dorośli/pełnoletni pacjenci. W większości prób wprost określono, że wymagano spełnienia kryteriów CASPAR (z wyjątkiem prób *ADEPT*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *Mease 2004*), gdzie nie podano takiej informacji, jednak jednym z kryteriów włączenia do tych badań była obecność aktywnej łuszczycy lub łuszczycy w wywiadzie (spełnienia tego kryterium wymagano również w pozostałych próbach lub na podstawie charakterystyk chorych wiadomym jest, że brali w nim udział pacjenci z łuszczycą [badanie *MAXIMIZE*]). W części z nich dodatkowo wymagano, by diagnoza ŁZS postawiona była w okresie co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją lub objawy ŁZS występowały w tym okresie (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 5*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*). Ponadto w części prób wymagano ujemnego wyniku czynnika reumatoidalnego (*GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 2*, *FUTURE 5*, *ULTIMATE*). Zarówno obecność zmian łuszczycowych jak i ujemny wynik czynnika reumatoidalnego są warunkami zawartymi w kryteriach CASPAR, należy więc uznać, że we wszystkich próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączeni pacjenci spełniali kryteria diagnozy wg CASPAR. Średni czas trwania ŁZS we włączonych badaniach (z wyjątkiem próby *FUTURE 2*, dla której nie podano takich danych) wahał się od 2,8 do 11,6 lat. Należy więc uznać, że w badaniach włączonych do porównania pośredniego spełniono kryterium diagnozy ŁZS określone we wnioskowanym programie lekowym.

### Aktywna i ciężka postać choroby

Kolejnym warunkiem jest wykazanie u pacjenta aktywnej i ciężkiej postaci choroby. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego kryteria te są odmienne dla chorych z obwodową i osiową postacią ŁZS, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Kryteria dotyczące określenia aktywnej i ciężkiej postaci ŁZS sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.

Postać ŁZS	Kryteria
<p><b>postać obwodowa</b> (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych)</p>	<p>Aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako <u>spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów</u>:</p> <p>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych)- co najmniej 3 łącznie</b> – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> </ul>

Postać ŁZS	Kryteria
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgniastych Achillesa oraz rozciągnięci podszwowych)- co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę</li> <li>– liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgniastych Achillesa oraz rozciągnięci podszwowych)- co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>– liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgniastych Achillesa oraz rozciągnięci podszwowych)- co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi- więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm</li> </ul> <p><u>albo</u></p> <p>2) <u>wg DAS 28:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 3,2</li> </ul> <p><u>albo</u></p> <p>3) <u>wg DAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS – większa niż 2,4.</li> </ul> <p>4) <u>u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– PASI większe niż 10 oraz</li> <li>– DLQI większe niż 10 oraz</li> <li>– BSA większe niż 10</li> </ul> <p><u>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęta mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniastych niż określono w pkt1 ppkt 4</u></p>
<p><b>postać osiowa</b> (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych)</p>	<p>Pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie.</p> <p>Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie <u>wszystkich poniższych kryteriów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>wartość BASDAI <math>\geq 4</math></b> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math> – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>– <b>ból kręgołupa <math>\geq 4</math></b> na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza –</li> </ul>



Postać ŁZS	Kryteria
	eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi- więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

Jedyną próbą, do której byli włączeni wyłącznie pacjenci z osiową postacią ŁZS było badanie *MAXIMIZE*. W badaniu tym wymagano wyniku BASDAI co najmniej 4 oraz wyniku wyjściowej oceny bólu kręgosłupa na poziomie co najmniej 40 w skali VAS, co jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla pacjentów z osiową postacią ŁZS. Należy wskazać, że pacjenci włączeni do tego badania charakteryzowali się średnim wyjściowym wynikiem BASDAI w zakresie 7,2-7,3 a wynik oceny bólu kręgosłupa w skali VAS wyniósł u nich średnio 72,5-74,0, co świadczy o pełnym spełnieniu tego kryterium dla wnioskowanego programu lekowego.

W pozostałych próbach brali pacjenci z aktywną postacią obwodową ŁZS (tj. charakteryzujący się co najmniej trzema obrzękniętymi stawami i co najmniej trzema tkliwymi stawami; wyjątek stanowiły badania *DISCOVER-2* i *IMPACT-2*, w których wymagano stwierdzenia  $\geq 5$  obrzękniętych stawów lub  $\geq 5$  tkliwych stawów). W kryteriach kwalifikacji do niektórych z włączonych badań doprecyzowywano, że mogli w nich brać udział pacjenci również z innymi niż obwodowa postać ŁZS ( $\geq 1$  podtyp ŁZS: próby *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *GO-REVEAL*, *Mease 2004*) lub wynikało to z charakterystyki wyjściowej chorych (*ADEPT*, *IMPACT-2*, *Genovese 2007*). Na podstawie charakterystyk wejściowych wiadomo również, że w próbach *GO-REVEAL*, *ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT* brali udział pacjenci z osiową postacią ŁZS (określaną jako *spondylitis* lub *spondylitis with peripheral arthritis*). W badaniach tych średnia wyjściowa liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio od 5,9 do 30,7 i od 10,0 do 29,3 (przy czym w badaniu *Mease 2004* nie odnotowano średniej liczby obrzękniętych i tkliwych stawów na początku badania). W niektórych próbach w kryteriach kwalifikacji sprecyzowano, że aktywność choroby, obok liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, wykazywana powinna być również za pomocą podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), przy stężeniach w zakresie w badaniach od  $> 0,1$  do  $> 0,6$  mg/dl (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *IMPACT-2*, *RAPID-PsA*, *SPIRIT-P1*). W badaniach tych wyjściowe wartości stężenia CRP wynosiły średnio 1,28-1,51 mg/dl w badaniu *SPIRIT-P1* i mediana 0,6-1,3 mg/dl w badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *RAPID-PsA* (dla próby *IMPACT-2* nie podano danych).

Należy więc uznać, że w badaniach tych spełniono kryterium ciężkiego i aktywnego ŁZS określone we wnioskowanym programie lekowym dla pacjentów z obwodową postacią ŁZS.

## Niezadawalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie

Ostatnim kryterium we wnioskowanym programie lekowym jest stwierdzenie niezadawalającej odpowiedzi na stosowane dotychczas leki. Kryteria te są odmienne dla chorych z obwodową i osiową postacią ŁZS, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Kryteria dotyczące niezadawalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.

Postać ŁZS	Kryteria
postać obwodowa	<p>Utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów</p>
postać osiowa	<p>utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii</p>

Wnioskowany program lekowy zakłada, że w przypadku pacjentów z obwodową postacią ŁZS konieczne jest utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak: metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazynę (SSZ) oraz cyklosporyna. Dodatkowo, u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji wymagane jest niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub niepowodzenia co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów. W większości badań, do których włączono pacjentów z postacią obwodową ŁZS we włączonych badaniach wymagano nieadekwatnej odpowiedzi (utrzymywania się aktywnej choroby) pomimo zastosowania csDMARDs (wszystkie badania z wyjątkiem prób *MAXIMISE* i *FUTURE-5*) lub NLPZ (próby *ADEPT*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE-4*). W badaniach *Mease 2004* i *FUTURE 5* od pacjentów wymagano wyłącznie niepowodzenia terapii NLPZ. W większości prób nie sprecyzowano liczby ani rodzaju wcześniej stosowanych preparatów, z wyjątkiem badań *RAPID-PsA*, *EXCEED*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P2*, *OPAL-BROADEN* ( $\geq 1$  csDMARDs), *SPIRIT-P1* ( $< 4$  csDMARDs i trwające leczenie  $\leq 1$  DMARDs), *MAXIMISE* ( $\geq 2$  NLPZ). Tylko w części prób sprecyzowano również czas leczenia terapiami dla których wymagano niepowodzenia tj. w badaniach *ADEPT*

(csDMARDs przez  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem w stabilnej dawce przez  $\geq 4$  tyg. przed włączeniem), *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (csDMARDs przez  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem, NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem), *EXCEED*, *FUTURE-5*, *MAXIMISE* (NLPZ przyjmowane przez  $\geq 4$  tygodnie przed randomizacją/włączeniem), *FUTURE-4* (NLPZ przyjmowane przez  $\geq 2$  tygodnie przed randomizacją/włączeniem). W części prób wymagano by pacjenci wykazywali także nieadekwatną odpowiedź na inhibitory TNF $\alpha$ : łącznie z brakiem odpowiedzi na leczenie csDMARDs i/lub NLPZ: *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5* (we wszystkich wymienionych  $\leq 3$  inhibitorami) lub wyłącznie z csDMARDs: *SPIRIT-P2* ( $\geq 1$  i  $\leq 2$  inhibitorami, dodatkowo wymagano braku leczenia innymi bDMARDs), *OPAL-BEYOND* ( $\geq 1$  inhibitorem, dopuszczano chorych po leczeniu adalimumabem, infliksymabem lub golimumabem). W próbie *DISCOVER-1* zaplanowano, że do 30% pacjentów stanowiących ogólną populację badania będą stanowili pacjenci wcześniej leczeni  $\leq 2$  inhibitorami TNF $\alpha$ . Do badania *RAPID-PsA* mogli zostać włączeni pacjenci, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na terapię  $\geq 1$  DMARDs, przy czym mogły to być zarówno csDMARDs, jak i  $\leq 2$  bDMARDs, w tym dopuszczalne było wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  z wyjątkiem sytuacji, gdzie u chorego wykazano pierwotny brak odpowiedzi na terapię anti-TNF $\alpha$ . Z pozostałych prób wykluczano pacjentów stosujących uprzednio inhibitory TNF $\alpha$  (*ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT-2*, *OPAL-BROADEN*) lub leczenia bDMARDs (*DISCOVER-2*, *EXCEED*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*) lub nie podano takich informacji w kryteriach włączenia/wykluczenia (*Mease 2004*). Średnio w próbach tych od przed włączeniem do badania za pomocą inhibitorów TNF $\alpha$  leczonych było od 17,0% do 37%, a w próbach *OPAL-BEYOND*, *SPIRIT-P2* 100% włączonych osób. Należy więc uznać, że w badaniach tych na ogół spełniono kryterium niepowodzenia leczenia ŁZS określone we wnioskowanym programie lekowym dla pacjentów z obwodową postacią ŁZS.

W badaniu *MAXIMISE*, będącym jedyną próbą, do której byli włączeni wyłącznie pacjenci z osiową postacią ŁZS wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma NLPZ w okresie co najmniej 4 tygodni, co jest w pełni zgodne z kryteriami wnioskowanego programu lekowego.

### Pozostałe kryteria

Wnioskowany program zakłada, że w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne lub leczenie tofacytynibem. Również w części z uwzględnionych w porównaniu pośrednim wskazano, że wyłączone z nich będą kobiety w ciąży, w okresie laktacji/karmiące piersią oraz wymagano, by osoby w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji.

---

Szczegółowe wyniki oceny zgodności populacji badań pierwotnych włączonych do metaanalizy sieciowej z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 94. Ocena zgodności populacji badań pierwotnych włączonych do metaanalizy sieciowej (badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*) z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego.

Klasa leków	Badanie	Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego					
		wiek ≥ 18 lat	ustalone rozpoznanie łZS	ciężkie i aktywne łZS	łuszczycza	niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie	świadoma kontrola urodzeń
TNF	<i>ADEPT</i>	✓	✓ 4	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19	
	<i>Genovese 2007</i>	✓	✓ 4	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19	
	<i>GO-REVEAL</i>	✓	✓ 4, 5, 6	✓ 9, 11, 14	✓	✓ 18, 19	
	<i>IMPACT-2</i>	✓	✓ 4, 5, 6	✓ 8, 12, 13, 14	✓	✓ 18, 19	
	<i>Mease 2004</i>	✓ 1	✓ 4	✓ 9, 11	✓	✓ 19	✓ 23, 24
	<i>RAPID-PsA</i>	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 13, 14	✓	✓ 18, 19	
	<i>SELECT-PsA 1</i>	✓	✓ 4	✓ 11, 13, 14	✓	✓ 18	✓ 23, 24
	<i>DISCOVER-1</i>	✓ 2	✓ 4, 5, 7	✓ 9, 11, 13, 14	✓	✓ 18, 19, 20	✓ 23, 24
IL-23	<i>DISCOVER-2</i>	✓ 2	✓ 4, 5, 7	✓ 9, 12, 13, 14	✓	✓ 18, 19	✓ 23, 24
	<i>COSMOS</i>	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 9, 11, 14	✓	✓ 21	
	<i>EXCEED</i>	✓	✓ 4, 5, 6, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19	✓ 23, 24
IL-17	<i>FUTURE 2</i>	✓	✓ 4, 5, 6, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19, 20	
	<i>FUTURE 3</i>	✓	✓ 4, 6, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19, 20	
	<i>FUTURE 4</i>	✓	✓ 4, 6, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19, 20	
	<i>FUTURE 5</i>	✓	✓ 4, 5, 6, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 19, 22	
	<i>MAXIMISE</i>	✓	✓ 7	✓ 10, 14, 15, 16	✓	✓ 19	✓ 23, 24

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasa leków	Badanie	Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego					
		wiek ≥ 18 lat	ustalone rozpoznanie ŁZS	ciężkie i aktywne ŁZS	łuszczycza	niezadowalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie	świadoma kontrola urodzeń
	SPIRIT-H2H	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18	✓ 23, 24
	SPIRIT-P1	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 13, 14	✓	✓ 18	✓ 23, 24
	SPIRIT-P2	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 20	✓ 23, 24
	ULTIMATE	✓	✓ 5, 6, 7	✓ 11, 14, 17		✓ 18	✓ 23, 24
JAK	OPAL-BEYOND	✓	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18, 20	✓ 23, 24
	OPAL-BROADEN	✓ <sup>3</sup>	✓ 4, 5, 7	✓ 8, 11, 14	✓	✓ 18	✓ 23, 24

- 1 wiek 18-70 lat;
- 2 lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych;
- 3 ≥ 20 lat w przypadku pacjentów z Tajwanu;
- 4 w kryteriach kwalifikacji określono, że do badania mogli być włączeni pacjenci z łuszczycą plackowatą i/lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy;
- 5 ŁZS zdiagnozowane w okresie ≥ 6 mies. przed pierwszym podaniem leku;
- 6 w kryteriach kwalifikacji wymagano ujemnego wyniku czynnika reumatoidalnego;
- 7 w kryteriach kwalifikacji wymagano spełnienia kryteriów CASPAR;
- 8 w badaniu brała udział populacja pacjentów z obwodową postacią ŁZS;
- 9 w badaniu brała populacja pacjentów z ≥ 1 podtypem ŁZS;
- 10 w badaniu brała udział populacja pacjentów z osiową postacią ŁZS;
- 11 w kryteriach kwalifikacji wymagano ≥ 3 obrzękniętych stawów i ≥ 3 tkliwych stawów;
- 12 w kryteriach kwalifikacji wymagano ≥ 5 obrzękniętych stawów lub ≥ 5 tkliwych stawów;
- 13 w kryteriach kwalifikacji wymagano podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego;
- 14 kryterium liczby obrzękniętych lub liczby tkliwych stawów sformułowane we wnioskowanym programie lekowym spełnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów;
- 15 w kryteriach kwalifikacji wymagano BASDAI ≥ 4 oraz wyniku wyjściowej oceny bólu kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS;
- 16 kryterium wyniku BASDAI ≥ 4 oraz oceny bólu kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS sformułowane we wnioskowanym programie lekowym spełnione na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów;
- 17 w kryteriach kwalifikacji wymagano całkowitej oceny PDUS zapalenia błony maziowej (*synovitis*) ≥ 2 i zapalenia w obrazie PD ≥ 2 dla ≥ 1 zajętego stawu z 48 ocenianych wyjściowo lub całkowitej oceny PDUS zapalenia błony maziowej (*synovitis*) ≥ 2 i zapalenie w obrazie PD ≥ 1 dla

- ≥ 2 zajętych stawów z 48 ocenianych wyjściowo oraz ≥ 1 klinicznie zajętego zapalenia przyczepu ścięgien w momencie skryningu i wyjściowo z oceną SPARCC inną niż 0;
- 18 w kryteriach kwalifikacji wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie csDMARDs
- 19 w kryteriach kwalifikacji wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie NLPZ;
- 20 w kryteriach kwalifikacji wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie bDMARDs;
- 21 w kryteriach kwalifikacji dopuszczalne było włączenie chorych stosujących TNFi/z nieadekwatną odpowiedzią na TNFi;
- 22 w kryteriach kwalifikacji wymagano nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji ≤ 2 TNFi;
- 23 w kryteriach kwalifikacji wymagano wykluczenia ciąży i karmienia piersią;
- 24 w kryteriach kwalifikacji wymagano stosowania antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.2.3 Interwencje

W porównaniu pośrednim ocenianą interwencją był należący do **inhibitorów IL-23 guselkumab**, przy czym ocenie jedynie zostało podane podskórnie w dawce 100 mg co 8 tygodni (**GUS 100 Q8W**) – dane dla takiej interwencji oceniano w 2 badaniach (*DISCOVER-1* oraz *DISCOVER-2*). Dodatkowo w tych badaniach oceniano podawanie guselkumabu podawanego podskórnie w dawce 100 mg co 4 tygodnie, taka interwencja nie została jednak uwzględniona w niniejszym raporcie.

Jako komparatory dla guselkumabu w porównaniu pośrednim oceniono placebo oraz 8 leków należących do 3 klas:

- Inhibitory TNF:
  - Adalimumab (ADA)
  - Certolizumab (CERT)
  - Etanercept (ETA)
  - Golimumab (GOL)
  - Infliksymab (IFX)
- Inhibitory IL-17:
  - Sekukinumab (SEC)
  - Iksekizumab (IXE)
- Inhibitory kinaz janusowych (JAK):
  - Tofacytynib (TOF)

oraz

- Placebo (PBO)

W poniższej tabeli podsumowano na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego zebrano informacje dotyczące zalecanej drogi podania oraz dawkowania produktu leczniczego Tremfya oraz substancji wskazanych jako komparatory.

Tabela 95. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
<b>Inhibitory IL-23</b>					
guselkumab	podskórna (s.c.)	GUS 100 Q8W	100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące co 8 tygodni	W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) – dawka nieobjęta programem lekowym	Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po <b>24 tygodniach</b> leczenia
<b>Inhibitory TNF</b>					
adalimumab	podskórna (s.c.)	ADA 40	40 mg co 2 tygodnie	W przypadku pacjentów z łuszczycą: 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień	Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu <b>12 tygodni</b> leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.
golimumab	podskórna (s.c.)	GOL 50	50 mg raz w miesiącu	można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach (GOL 100)	odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu <b>12 do 14 tygodni</b> leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia
infliksymab	dożylna (i.v.)	IFX 5	5 mg/kg m. c. w tygodniach 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni	–	Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
					pierwszych <b>12 tygodni</b> leczenia lub po dostosowaniu dawki (RZS)
etanercept	podskórna (s.c.)	ETA 25	25 mg dwa razy w tygodniu	–	Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu <b>12 tygodni</b> leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.
		ETA 50	50 mg raz w tygodniu	–	
certolizumab pegol	podskórna (s.c.)	CERT 200	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie 200 mg co 2 tygodnie	–	W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu <b>12 tygodni</b> leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.
		CERT 400	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie 200 mg co 2 tygodnie	Dawkę 400 mg co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których potwierdzono uzyskanie odpowiedzi klinicznej.	
<b>Inhibitory IL-17</b>					
sekukinumab	podskórna (s.c.)	SEC 150	150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie raz w miesiącu	W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę 150 mg można zwiększyć do 300 mg	odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu <b>16 tygodni</b> leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.
		SEC 300	300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie raz w miesiącu	Dawkowanie 300 mg zalecane u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ .	
iksekizumab <sup>^</sup>	podskórna (s.c.)	IXE 80 Q4W	160 mg w tygodniu 0. a następnie 80 mg raz na 4 tygodnie	–	w przypadku pacjentów, u których po <b>16 do 20 tygodniach</b> terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę
		IXE 80 Q2W	160 mg w tygodniu 0., potem 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie 80 mg co 4 tygodnie	U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą	

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Lek	Droga podania	Nazwa grupy	Dawkowanie	Uwagi	Ocena odpowiedzi na leczenie
				plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.
<b>Inhibitory JAK</b>					
tofacytynib	doustna (p.o.)	TOF 5	5 mg 2 razy dziennie	–	–

^ - grupę łączącą oba sposoby dawkowania, w zależności od współwystępującej łuszczycy określano jako IXE 80 Q2W/Q4W

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W grupie inhibitorów IL-23 jedyną interwencją był guselkumab podawany SC, który został oceniony w trzech badaniach (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* oraz *COSMOS*). W badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* guselkumab w dawce 100 mg podawano w 0 i 4 tygodniu, a następnie w dawkach podtrzymujących co 8 tyg. (GUS 100 Q8W) lub co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W). W badaniu *COSMOS* oceniano guselkumab w dawkowaniu GUS 100 Q8W. Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego częstsze podawanie guselkumabu dopuszcza się w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, jednak dawkowanie to nie jest dopuszczone w proponowanym programie lekowym, a wyniki dla tego dawkowania umieszczono w raporcie ze względu na ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim wykonanym przez Podmiot Odpowiedzialny.

Spośród inhibitorów TNF w analizowanych badaniach oceniano adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab – z wyjątkiem adalimumabu, leki oceniano w pojedynczych badaniach. Adalimumab stanowił jedną z grup interwencji w 7 badaniach (*ADEPT*, *EXCEED*, *Genovese 2007*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SELECT-PsA 1* i *OPAL BRODEN*), a lek podawano w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL – SC w dawce 40 mg co 2 tyg. (ADA 40). W badaniu *SPIRIT-H2H*, u pacjentów którzy spełnili kryteria średniozaawansowanej - ciężkiej (*severe*) łuszczycy plackowatej zwiększono dawkę nasycającą z 40 mg do 80 mg, a następnie podawano ADA w dawce 40 mg co 2 tyg., jednak dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem zarejestrowanym w populacji chorych z łuszczycą. Certolizumab pegol oceniano w badaniu *RAPID-PsA*, gdzie był podawany SC w dwóch schematach dawkowania – wraz z dawką nasycającą 400 mg (*loading dose*) w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawkach podtrzymujących 200 mg co 2 tyg. (CERT 200) lub 400 mg co 4 tyg. (CERT 400) – dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL. Etanercept był oceniany w badaniu *Mease 2004*, podawany SC w dawce 25 mg 2 × tyg – schemat zgodny z zalecanym w ChPL. Golimumab oceniany był w badaniu *GO REVAL*, podawany SC w dawce 50 mg co 4 tyg. (GOL 50) – dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL; lub w dwukrotnie większej dawce – 100 mg co 4 tyg. (GOL 100) – takie dawkowanie zalecane jest u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach (dawkowanie nie uwzględniane w metaanalizie sieciowej).

Infliksymab oceniany w badaniu *IMPACT-2* jako jedyny z inhibitorów TNF podawany był dożylnie, w dawce 5 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg., a potem w dawkach podtrzymujących co 8 tygodni.

Sekukinumab – inhibitor IL-17 – był lekiem ocenianym w największej liczbie badań (7): *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *MAXIMISE* i *ULTIMATE*. Lek ten podawany był w różnych schematach

dawkowania. Sekukinumab SC w dawce 150 mg lub 300 mg na początku badania (*baseline*), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie w dawkach podtrzymujących co 4 tyg. stosowano w badaniach *EXCEED* (tylko dawka 300 mg), *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4* (tylko dawka 150 mg), *FUTURE 5*, *MAXIMISE* i *ULTIMATE*<sup>3</sup>. Ponadto w badaniach *FUTURE 2*, *FUTURE 4* i *FUTURE 5* obecna była grupa z dawkowaniem niezgodnym z zalecanym w ChPL – 75 mg w *FUTURE 2*, a w pozostałych dwóch – 150 mg bez dawki nasycającej co 4 tygodnie, które nie została uwzględniona w niniejszym raporcie. Iksekizumab, który oceniano w 3 badaniach (*SPIRIT H2H*, *SPIRIT-P1* oraz *SPIRIT-P2*), podawany w schemacie zgodnym z zalecanym w ChPL: SC w dawce 80 mg co 2 tyg. (IXE 80 Q2W) lub co 4 tyg. (IXE 80 Q4W – wyłącznie w badaniu *SPIRIT H2H* w przypadku spełnienia przez pacjenta kryteriów umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej, co jest zgodne z dawkowaniem wg ChPL), z podaniem dawki nasycającej – 160 mg IXE w tygodniu 0.

W grupie inhibitorów kinaz janusowych (JAK) oceniono tylko jeden lek – tofacytynib podawany doustnie, który oceniano w dwóch badaniach: *OPAL-BEYOND* i *OPAL-BROADEN*. W obydwu badaniach lek podawano w dawce 5 mg (TOF 5) lub 10 mg (TOF 10) 2 razy dziennie co 12 godzin. Tylko dawka 5 mg jest zalecana w ChPL i tylko takie dawkowanie zostało uwzględnione w niniejszym raporcie.

W większości badań przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (12-24 tydzień) i zaklasyfikowano pacjentów do grupy z wystarczającą odpowiedzią na leczenie oraz do grupy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie. W badaniach *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie mogli skorzystać od 16 tygodnia z opcji *early escape* i rozpocząć stosowanie lub zwiększyć dawkę leczenia towarzyszącego (nie obejmującego jednak biologicznych DMARDs), natomiast w *COSMOS* chorzy w grupie guselkumabu kontynuowali przypisane leczenie, a w grupie placebo otrzymywali guselkumab Q8W w tygodniu 16 i 20, wszyscy spośród nich mogli także rozpocząć leczenie wspomagające lub zwiększyć dawkę. W badaniu *COSMOS* część pacjentów (ogółem 20/285 [7,0%], w tym 8/96 [8,3%] w grupie PBO oraz 12/189 [6,3%] w grupie guselkumabu) została poddana nieprawidłowo procedurze „*early escape*”, w związku z czym wprowadzono wariant analizy z korektą. W części badań (5) po ocenie odpowiedzi na leczenie wszyscy pacjenci z grupy placebo otrzymali leczenie aktywne – badania *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BRODEN* i *Genovese 2007*, natomiast w kilku badaniach

<sup>3</sup> w badaniu *ULTIMATE* prezentowano wyniki dla wszystkich chorych otrzymujących sekukinumab w dawce 150 mg lub 300 mg SEC 150/300; wybór dawki SEC zależny był od nasilenia łuszczycy: SEC 150 stosowano u chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym (BSA ≤ 10%), SEC 300 u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BSA > 10%).

(9) po ocenie odpowiedzi na leczenie, pacjenci z grupy PBO z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie otrzymali leczenie aktywne wcześniej (w 14-16 tyg.) niż chorzy z wystarczającą odpowiedzią na leczenie, którym aktywną interwencję wprowadzono w 24 tygodniu – badania: *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *GO-REVAL*, *IMPACT-2*, *RAPID-PsA*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*. Dodatkowo w badaniu *GO-REVAL* po ocenie odpowiedzi na leczenie, w grupie GOL 50 u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie zwiększono dawkę leku na GOL 100, zaś pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią otrzymujący GOL 100 kontynuowali dotychczasowe dawkowanie badanego leku. W badaniu *ADEPT* po ocenie odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. pacjentom z grupy PBO z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie umożliwiono podanie terapii ratunkowej (*rescue therapy*) GKS lub DMARDs. Podobnie w próbie *SELECT-PsA 1* po 16 tyg. wszyscy pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią w tygodniach 12 i 16 mogli otrzymywać leczenie ratunkowe terapię ratunkową (*rescue therapy*) polegające na: 1) dodaniu lub zmodyfikowaniu dawki niebiologicznych DMARDs, NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, leków opioidowych o małej sile działania (tramadol lub kombinacja acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu), doustnych kortykosteroidów i/lub 2) otrzymaniu 1 domięśniowego wstrzyknięcia kortykosteroidu w 1 staw obwodowy, 1 punkt spustowy, 1 punkt tkliwy, 1 kaletkę lub 1 enteżę. W większości badań po okresie kontrolowanym placebo następował okres wydłużonego leczenia, w którym wszyscy chorzy otrzymywali aktywną interwencję – wyniki z tego okresu nie są przedmiotem niniejszego raportu, w metaanalizie sieciowej wykorzystane zostały tylko wyniki porównujące oceniany lek z placebo (z wyjątkiem badania *EXCEED*, w którym nie było placebo).

W większości badań (17) w zaślepionym etapie badania, trwającym od 12 do 24 tyg. (wyjątek stanowi badanie *SPIRIT-H2H*: zaślepienie w całym 52-tygodniowym okresie obserwacji) modyfikacja dawki była zabroniona – badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *EXCEED*, *ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT-2*, *Mease 2004*, *RAPID-PsA*, *FUTURE 2*, *FUTURE3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *MAXIMISE*, *SPIRIT P1*, *SPIRIT-P2*, *SELECT-PsA 1*, *OPAL-BEYOND* i *OPAL-BRODEN*. W badaniu *SPIRIT-H2H* wśród chorych z obecną łuszczyką plackowatą o średniozaawansowanej do ciężkiej postaci, dawkowanie leczenia IXE oraz ADA zostało zintensyfikowane przez podanie większej liczby dawek leków, w grupie IXE 80 – 3 dodatkowe dawki, natomiast w grupie ADA 40 – 2 dodatkowe dawki, oraz w grupie ADA 40 dodatkowo początkowa dawka nasycająca ADA została zwiększona z 40 mg do 80 mg. Drugim badaniem, w którym dozwolono modyfikację dawki (z uwagi na występującą niewystarczającą odpowiedź na leczenie) było badanie *GO-REVAL*, w którym jak opisano powyżej, dawką GOL 50 mg zwiększana była na 100 mg. W niektórych badaniach dozwolone było czasowe wstrzymanie/przerwanie podawania leku w przypadku wystąpienia ryzyka dotyczącego

stosowania badanego leku – 4 badania: *EXCEED*, *SPIRIT-H2H*, *OPAL-BEYOND* i *OPAL-BRODEN*. Jednocześnie w większości badań (z wyjątkiem badań: *EXCEED* i *SPIRIT-H2H*) po etapie leczenia kontrolowanego placebo, następował okres fazy wydłużonej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali aktywne leczenie.

Ogółem w opisywanych badaniach dozwolono stosowanie dodatkowego leczenia, w stabilnych dawkach, na które składały się przede wszystkim NLPZ oraz inne leki przeciwbólowe, GKS oraz DMARDs (głównie MTX). W niektórych badaniach informacje dotyczące dodatkowego leczenia sprecyzowano w kryteriach selekcji pacjentów.

W większości badań chorzy mogli przyjmować NLPZ i inne leki przeciwbólowe w stabilnych dawkach – 13 badań (*GO-REVEAL*, *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *EXCEED*, *MAXIMIZE*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BRODEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*). W badaniach tych wejściowo NLPZ stosowało 54-88% pacjentów (dane przedstawia Tabela 94).

Stosowanie GKS w stabilnych dawkach było dozwolone we wszystkich włączonych badaniach, w dawce  $\leq 10$  mg/dzień prednizonu lub jego odpowiednika. Wejściowo średnio 7,8-28% stosowało kortykosteroidy doustne, a kortykosteroidy systemowe 14-24% (dane z prób *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*).

W 11 badaniach (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *MAXIMIZE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BRODEN*, *RAPID PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*) dozwolone było dodatkowe stosowanie niebiologicznych DMARDs w stabilnych dawkach. Najczęściej dozwolonym lekiem był MTX, ale w niektórych badaniach (*OPAL-BRODEN*, *RAPID PsA* i *SELCT-PsA 1*) oprócz MTX, chorzy mogli dodatkowo przyjmować SSZ i LEF, a w *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *SPIRIT-P1* i *SELECT-PsA 1* jeszcze HCQ (oprócz powyższych). Wejściowo MTX stosowało 34-88% pacjentów, LEF 4-15%, SSZ 7-9% chorych, a HCQ 0-1% (dla leków innych niż MTX dane wyłącznie z badań *OPAL-BEYOND* i *OPAL BROADEN*).

Szczegółowy opis charakterystyk procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania pośredniego został przedstawiony w poniższych tabelach.

Tabela 96. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji i czasu leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE*.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b> SC w dawce 40 mg co 2 tyg.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b> SC co 2 tyg.</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ Dopuszczono leczenie dodatkowo do 120 tygodni (<i>Mease 2009</i>) lub do czasu wprowadzenia ADA 40 do obrotu w danym kraju (<i>Gladman 2007</i>)</li> </ul>
<i>Genovese 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b>, SC podawany w dawce 40 mg, co 2 tyg., podanie w postaci roztworu 0,8 ml zawierającego ADA 40 (50mg/ml) w ampułkostrzykawkach</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC podawane tak samo jak ADA 40</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie               <ul style="list-style-type: none"> <li>o 12 tygodni- zaślepiona faza badania</li> <li>o 12 tygodni- otwarta faza badania</li> </ul> </li> </ul>
<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Golimumab (GOL 50)</b>, SC podawany w dawce 50 mg, co 4 tyg.</li> <li>▪ Podanie w: 0, 4, 8, 12, 16 i 20 tyg.</li> <li>▪ <b>Golimumab (GOL 100)</b>, SC podawany w dawce 100 mg co 4 tyg.</li> <li>▪ Podanie w: 0, 4, 8, 12, 16 i 20 tyg.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC, podawane tak samo jak GOL</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaślepiona faza badania               <ul style="list-style-type: none"> <li>o 24 tygodnie</li> <li>o Wydłużony okres obserwacji 52 tygodnie (<i>Kavanaugh 2013</i>)</li> </ul> </li> <li>▪ Otwarta faza badania               <ul style="list-style-type: none"> <li>o 104 tygodnie (<i>Kavanaugh 2013</i>)</li> </ul> </li> <li>▪ Wydłużona faza badania 5 lat (<i>Kavanaugh 2016a</i>)</li> </ul>
<i>IMPACT-2 (Antoni 2005)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Inflixymab (IFX 5)</b>, IV podawany w dawce 5 mg/kg mc, podawany na początku w: 0, 2 i 6 tyg., potem dawki podtrzymujące w 14 i 22 tyg.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, IV</li> <li>▪ PBO podawane na początku: w 0, 2, 6, 14, 22 tyg. potem przejście na IFX 5</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie</li> <li>▪ Wydłużony okres leczenia 54 tygodnie, ostatnie podanie leku w</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Potem IFX 5, IV w 30, 38 i 46 tyg. oraz PBO w 24 i 26 tyg. (<i>van der Heijde 2007</i>)</li> <li>▪ Wlewy badanego leku wykonywane były przez zaślepionych badaczy i trwały 2 godz. oraz rozpoczynały się do 3 godz. od czasu przygotowania roztworu</li> </ul>		i podanie w: 24, 26, 30, 38 i 46 tyg. ( <i>van der Heijde 2007</i> )		46 tyg. ( <i>Kavanaugh 2007, van der Heijde 2007</i> )
<i>Mease 2004 (Mease 2004)</i>	▪ <b>Etanercept (ETA 25)</b> , SC podawany w dawce 25 mg 2xtyg	<b>TAK</b>	▪ <b>Placebo (PBO)</b> , SC podawane tak samo jak ETA 25	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tyg. – zaślepiona faza badania</li> <li>▪ 48 tyg.- otwarta faza badania</li> </ul>
<i>RAPID-PsA (Mease 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Certolizumab pegol (CERT 200)</b> wraz z dawką nasycającą (<i>loading dose</i>) SC podawany na początku w: 0, 2 i 4 tyg. w dawce 400 mg (dawka nasycająca), potem co 2 tyg. w dawce 200 mg</li> <li>▪ <b>Certolizumab pegol (CERT 400)</b> wraz z dawką nasycającą (<i>loading dose</i>) SC podawany na początku w: 0, 2 i 4 tyg. w dawce 400 mg (dawka nasycająca), potem co 4 tyg. w dawce 400 mg</li> <li>▪ Skumulowana dawka miesięczna CERT była taka sama w obu grupach otrzymujących CERT</li> </ul>	<b>TAK</b>	▪ <b>Placebo (PBO)</b> , SC (0,9% roztwór soli fizjologicznej)	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaślepiona faza badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 24 tyg. – kontrola PBO</li> <li>o 48 tyg. – zaślepienie dawki (<i>dose-blinding</i>)</li> </ul> </li> <li>▪ Otwarta faza badania:</li> <li>▪ 216 tyg.</li> </ul>
<i>SELECT-PsA 1</i>	▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b> SC w dawce 40 mg co 2 tyg.	<b>TAK</b>	▪ <b>Placebo (PBO)</b> SC co 2 tyg.	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 56 tyg. – zaślepiona faza badania</li> <li>▪ 56-152 tydz.- otwarta faza badania</li> </ul>
<i>DISCOVER-1 (Deodhar 2020)</i>	▪ <b>Guselkumab</b> w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie ( <b>GUS 100 Q4W</b> )	<b>TAK dawka GUS 100Q4W</b>	▪ <b>Placebo (PBO)</b> Q4W SC w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 60 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Guselkumab</b> w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (<b>GUS 100 Q8W</b>) (w 12, 20, 28, 36 i 44 tyg.); pacjenci otrzymywali także PBO w celu podtrzymania zaślepienia (w 8, 16, 24, 32, 40 i 48 tyg.)</li> </ul>	<b>nieujęta w programie lekowym</b>	podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 48 tyg.)		
<i>DISCOVER-2 (Mease 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Guselkumab</b> w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (<b>GUS 100 Q4W</b>) (co 4 tyg. od 0 do 100 tyg.)</li> <li>▪ <b>Guselkumab</b> w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (<b>GUS 100 Q8W</b>) (w 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 i 100 tyg.) oraz PBO w celu zachowania zaślepienia (w 8, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 i 96 tyg.)</li> </ul>	<b>TAK dawka GUS 100 Q4W nieujęta w programie lekowym</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b> SC w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 100 tyg.)</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 112 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>
<i>COSMOS (Coates 2021c)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Guselkumab</b> w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (<b>GUS 100 Q8W</b>) do 44 tygodnia</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b> podawane podskórnie w tygodniu 0, 4, 12 i 20 – następnie w 24 tygodniu u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q8W, które kontynuowano w 28, 36 i 44 tygodniu</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 24 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>
<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 300)</b>, SC w dawce 300 mg (2 x 150 mg), w ampułkostrzykawce</li> <li>▪ Podawanie: na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tyg. aż do 48 tygodnia</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b>, SC w dawce 40 mg w postaci roztworu (0,4 ml niezawierającego cytrynianu)</li> <li>▪ Podanie na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 2 i 4 tygodniu, a następnie co 2 tyg. aż do 48 tygodnia</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SEC 300 podawany do 48 tygodnia</li> <li>○ ADA 40 podawany do 50 tygodnia</li> </ul> </li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentom podawano również PBO w celu utrzymania zaślepienia (taka sama liczba iniekcji w każdej z grup)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentom podawano również PBO w celu utrzymania zaślepienia (taka sama liczba iniekcji w każdej z grup)</li> </ul>		
<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 300)</b>, SC w dawce 300 mg</li> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC w dawce 150 mg</li> <li>▪ Podanie raz w tyg.: na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC</li> <li>▪ Podanie raz w tyg.: na początku badania, potem co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia</li> <li>▪ Podanie raz w tyg.: na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 52 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sekukinumab (SEC 75), SC w dawce 75 mg</li> </ul>	<b>NIE dawkowanie nie uwzględnione w niniejszym raporcie</b>			
<i>FUTURE 3 (Nash 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 300)</b>, SC w dawce 300 mg, 2×1,0 ml autostrzykawka</li> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC w dawce 150 mg, 1,0 ml autostrzykawka + 1,0 ml autostrzykawka z PBO</li> <li>▪ Podawanie: na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tyg.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC 2×1,0 ml autostrzykawka</li> <li>▪ Podawanie: na początku badania (<i>baseline</i>), potem w 1, 2, 3 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tyg.</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 52 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>
<i>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC w dawce 150 mg wraz z dawką nasycającą (<i>load</i>) podawany: na początku w 0, 1, 2 i 3 tyg. potem co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC podawane w identycznym schemacie jak SEC w: 0, 1, 2, 3, 4, 8 i 12 tyg.</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 104 tyg. leczenia aktywnego</li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC w dawce 150 mg bez dawki nasycającej (<i>no load</i>) podawany na początku badania (<i>baseline</i>), potem co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia, dodatkowo PBO podawane w 1, 2 i 3 tyg.</li> </ul>	<p><b>NIE dawkowanie nie uwzględnione w niniejszym raporcie</b></p>			
<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 300)</b>, SC wraz z dawką nasycającą (<i>loading dose</i>), podawany na początku w: 0, 1, 2, 3 i 4 tyg. potem co 4 tyg. rozpoczynając od 8 tygodnia <b>w ChPL</b></li> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC 150, SC wraz z dawką nasycającą (<i>loading dose</i>), podawany na początku w: 0, 1, 2, 3 i 4 tyg. potem co 4 tyg. rozpoczynając od 8 tygodnia</li> </ul>	<p><b>TAK</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC podawane na początku w 0, 1, 2, 3 i 4 tyg. potem w 8 i 12 tyg</li> <li>○ Dodatkowo w przypadku pacjentów z wystarczającą odp. na leczenie. na leczenie podawane w 16 i 20 tyg.</li> </ul>	<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie z kontrolą placebo</li> <li>▪ 112 tygodni leczenia aktywnego <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Podanie ostatniej dawki w 100 tygodniu</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC bez dawki nasycającej (<i>without loading dose</i>), podawany na początku w: 0 i 4 tyg. potem co 4 tyg. rozpoczynając od 8 tyg.</li> </ul>	<p><b>NIE dawkowanie nie uwzględnione w niniejszym raporcie</b></p>			
<i>MAXIMISE (Baralios 2021)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 300)</b>, SC podawany w dawce 300 mg 2×1,0 ml ampułkostrzykawka</li> <li>▪ <b>Sekukinumab (SEC 150)</b>, SC podawany w dawce 150 mg 1×1,0 ml ampułkostrzykawka + PBO w 1×1,0 ml ampułkostrzykawka</li> <li>▪ W 1 okresie: od rozpoczęcia badania (<i>baseline</i>) do 12 tyg. podanie: na początku badania, potem w 1, 2, 3, 4 i 8</li> </ul>	<p><b>TAK</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC 2×1,0 ml ampułkostrzykawka</li> <li>▪ Podanie tak samo jak SEC 300 i SEC 150</li> </ul>	<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Podanie ostatniej dawki w 48 tygodniu</li> </ul> </li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	tyg., następnie w 2 okresie (tyg. 12-52) podanie: co 4 tyg. rozpoczynając od 12 tyg. do 52 tyg., przy czym ostatnia dawka została podana w 48 tyg.				
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Iksekizumab (IXE 80 Q2W/Q4W), IXE 80 Q4W</b> - SC podawany na początku w dawce 160 mg – dwie 80 mg iniekcje (dawka nasycająca) w tyg. 0, potem w dawce 80 mg co 4 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia (łącznie: 7 dawek do 24 tygodnia)</li> <li>▪ <b>Iksekizumab (IXE 80 Q2W)- w przypadku spełnienia kryteriów średniozaawansowanej- ciężkiej (severe) łuszczycy plackowatej:</b> SC podawany na początku w dawce 160 mg – dwie 80 mg iniekcje (dawka nasycająca) w tyg. 0, potem w dawce 80 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 4 tygodnia (łącznie: 10 dawek do 24 tygodnia)</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b>, SC podawany na początku w dawce 40 mg (dawka nasycająca) w tyg. 0, potem w dawce 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 2 tygodnia (łącznie: 12 dawek do 24 tygodnia)</li> <li>▪ w przypadku spełnienia kryteriów średniozaawansowanej- ciężkiej (severe) łuszczycy plackowatej: na początku dawka nasycająca ADA została zwiększona z 40 mg do 80 mg (dwie 40 mg iniekcje), potem ADA w dawce 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tyg. (łącznie: 14 dawek do 24 tygodnia)</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 tygodnie</li> </ul>
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Iksekizumab (IXE 80 Q2W)</b>, SC podawany w dawce 80 mg co 2 tyg.</li> <li>▪ <b>Iksekizumab (IXE 80 Q4W)</b>, SC podawany w dawce 80 mg co 4 tyg.</li> <li>▪ W obu grupach podano dawkę nasycającą – 160 mg IXE 80 w dwóch iniekcjach w tyg. 0.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b>, SC podawany w dawce 40 mg, co 2 tyg. <b>Placebo (PBO)</b>, SC</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie</li> <li>▪ Dłuższy okres obserwacji- 52 tygodnie (<i>Gottlieb 2018, van der Heijde 2018a</i>)</li> </ul>
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Iksekizumab (IXE 80 Q4W)</b>, SC podawany w dawce 80 mg co 4 tyg.</li> </ul>	<b>TAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b>, SC</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 tygodnie</li> <li>▪ Dłuższy okres obserwacji – 52 tygodnie (<i>Kavanaugh 2019</i>)</li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iksekizumab (IXE 80 Q2W), SC podawany w dawce 80 mg co 2 tyg.</li> <li>W obu grupach podano dawkę nasycającą – 160 mg IXE 80 w dwóch iniekcjach w tyg. 0.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Dłuższy okres obserwacji – 3 lata (Orbai 2021a)</li> </ul>
ULTIMATE (D'Agostino 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sekukinumab (SEC 150/300), SC podawany w dawce 300 mg 2×1,0 ml ampułkostrzykawka lub SC podawany w dawce 150 mg 1×1,0 ml ampułkostrzykawka + PBO w 1×1,0 ml ampułkostrzykawka, zależnie od nasilenia zmian skórnych: SEC 150 u chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym (BSA ≤ 10%), SEC 300 u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BSA &gt; 10%)</li> <li>W 1 okresie: od rozpoczęcia badania (<i>baseline</i>) do 12 tyg. podanie: na początku badania, potem w 1, 2, 3, 4 i 8 tyg., następnie w 2 okresie (tyg. 12-24) podanie: co 4 tyg. rozpoczynając od 12 tyg. do 24 tyg., a w okresie 3 (tyg. 24-52) podanie: co 4 tyg. rozpoczynając od 24 tyg., przy czym ostatnia dawka została podana w 52 tyg.</li> <li>Pacjenci podawali sobie lek samodzielnie w ośrodku (w okresie 1 i 2) lub w domu (w okresie 3)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo (PBO), SC 2×1,0 ml ampułkostrzykawka</li> <li>Podanie tak samo jak SEC 150/300 w tyg. 0-12 (okres 1)</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>52 tyg. (w tym 12 tyg. z kontrolą PBO)</li> </ul>
OPAL-BEYOND (Gladman 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tofacytynib (TOF 5) podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie, co 12 godz. przez 6 miesięcy</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo (PBO) podawane doustnie z późniejszą zmianą na TOF 5 w 3 miesiącu badania</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 miesięcy</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Interwencja	Dawkowanie zgodne z ChPL	Kontrola	Dawkowanie zgodne z ChPL	Czas leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tofacytynib (TOF 10)</b> podawany doustnie w dawce 10 mg 2×dziennie, co 12 godz. przez 6 miesięcy</li> </ul>	<p><b>NIE dawkowanie nie uwzględnione w niniejszym raporcie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PBO podawane doustnie z późniejszą zmianą na TOF 10 w 3 miesiącu badania</li> </ul>		
OPAL-BROADEN (Mease 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tofacytynib (TOF 5)</b> podawany doustnie w dawce 5 mg 2×dziennie + PBO SC co 2 tyg.</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b> z późniejszą zmianą na TOF 5 w 3 miesiącu badania podawane na początku doustnie 2×dzień + SC co 2 tyg., potem TOF 5 podawane doustnie + PBO SC co 2 tyg.</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 miesięcy</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tofacytynib (TOF 10)</b> podawany doustnie w dawce 10 mg 2×dziennie + PBO SC co 2 tyg.</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b> z późniejszą zmianą na TOF 10 w 3 miesiącu badania, podawane na początku doustnie 2×dzień + SC co 2 tyg., potem TOF 10 podawane doustnie + PBO SC co 2 tyg.</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adalimumab (ADA 40)</b> SC podawany w dawce 40 mg co 2 tyg. + PBO podawane doustnie 2×dziennie</li> </ul>	TAK			

1 Każdy przypadek konieczności przeprowadzenia dodatkowych badań w kierunku obecności etanolu, narkotyków oraz suplementów diety, w kierunku zakażenia WZW A, WZW B, WZW C, a także badań obrazowych dróg żółciowych należy uzgodnić ze sponsorem badania lub osobą wyznaczoną (*designee*)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 97. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis modyfikacji leczenia, leczenia dodatkowego oraz warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
<i>ADEPT</i> ( <i>Mease 2005</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. w grupie pacjentów z niewystarczającą odp. na leczenie (brak <math>\geq 20\%</math> zmniejszenia zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>), jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów) dozwolono podanie terapii ratunkowej (<i>rescue therapy</i>) kortykosteroidami lub DMARDs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Genovese 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci, którzy ukończyli 12-tyg. zaślepioną fazę badania, mogli otrzymywać ADA 40 co 2 tyg. w ramach otwartej fazy badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jednoczesne stos. doustnych GKS, jeśli były stosowane w stabilnych dawkach <math>\leq 10</math> mg/dziennie odpowiednika prednizonu w okresie 4 tyg. przed początkową wizytą;</li> <li>○ jednoczesne stos. MTX lub innych DMARDs, z wyj. takrolimusu i cyklosporyny doustnych i miejscowych, jeśli leczenie trwało <math>\geq 3</math> mies. i dawka była stabilna <math>\geq 4</math> tyg. przed początkową wizytą; max dozwolona dawka MTX: 30 mg/tygodniowo;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>GO-REVEAL</i> ( <i>Kavanaugh 2009</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią otrzymujący PBO mieli zmienioną interwencję na GOL 50, pacjenci otrzymujący GOL 50 <math>\rightarrow</math> GOL 100, natomiast pacjenci otrzymujący GOL 100 kontynuowali dotychczasowe dawkowanie badanego leku</li> <li>▪ Niewystarczająca odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako: <math>&lt;10\%</math> zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dozwolono stos. NLPZ, MTX i GKS w dawce <math>\leq 10</math> mg/dziennie prednizonu, w stabilnych dawkach;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomędzy 24- 52 tyg. pozostali pacjenci z grupy PBO otrzymali GOL 50</li> <li>▪ Pomędzy 52-104 tyg. (otwarta faza badania) pacjenci otrzymywali GOL 50 lub GOL 100 co 4 tyg, w grupie GOL 50 na podstawie decyzji badacza dawka mogła zostać zwiększona do GOL 100 co 4 tyg. (<i>Kavanaugh 2013</i>)</li> </ul>		
<i>IMPACT-2 (Antoni 2005)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W celu zapewnienia leczenia pacjentom z grupy PBO z niewystarczającą odpowiedzią, podano im IFX 5 w 16, 18 i 22 tyg.</li> <li>▪ Niewystarczająca odpowiedź definiowana jako: &lt;10% zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>▪ W grupie pacjentów IFX 5 z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (&lt;20% zmniejszenie liczby stawów wymienionych powyżej), w 38 tyg. badania dawka IFX była zwiększona z 5 mg/kg mc do 10 mg/kg mc (IFX 5 na IFX 10) i podana w 38 i 46 tyg. (<i>Kavanaugh 2007, van der Heijde 2007</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dozwolono stos. MTX w stabilnej dawce ≤25 mg/tygodniowo, dawka podawana ≥3 mies. przed pierwszym podaniem leku i stabilna przez ≥4 tyg. przed pierwszym podaniem leku;</li> <li>○ dozwolono stos. doustne GKS w stabilnej dawce ≤10 mg prednizonu lub odpowiednika; miejscowe GKS o małej sile działania, na twarz lub pachwinę stosowane w leczeniu łuszczycy</li> </ul> </li> <li>▪ Zabronione leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jednoczesne stos. miejscowych lub ogólnoustrojowych leków/terapii na łuszczycę</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Mease 2004 (Mease 2004)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ukończeniu 24 tyg. zaślepionej fazy badania, w którym została przeprowadzona ocena radiologiczna pacjenci mogli kontynuować udział w otwartej fazie badania, w której pacjenci z grupy PBO mogli otrzymać ETA 25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dozwolono stos. MTX w stabilnej dawce ≤25 mg/tygodniowo, dawka stabilna podawana od ≥2 mies.</li> <li>○ dozwolono stos. miejscowych terapii wyłącznie na skórę głowy, pach i pachwin</li> </ul> </li> <li>▪ Zabronione leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jednoczesne stos. innych niż MTX DMARDs konieczne było jej przerwanie na ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>o jednoczesne stos. fototerapii (konieczne było jej przerwanie na <math>\geq 2</math> tyg. przed rozpoczęciem badania)</li> <li>o jednoczesne stos. doustnych retinoidów, preparatów do stosowania miejscowego z wit A lub D oraz antraliny</li> </ul>	
<p><i>RAPID-PsA (Mease 2013)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 14 i 16 tyg. pacjenci z grupy PBO, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (brak <math>\geq 10\%</math> zmniejszenia w zakresie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) zostali poddani randomizacji w 16 tyg. i otrzymali CERT 200 co 2 tyg. lub CERT 400 co 4 tyg. oraz dodatkowo dawkę nasycającą (<i>loading dose</i>) w 16, 18 i 20 tyg.</li> <li>▪ Wszyscy pacjenci z grupy PBO, którzy nie otrzymali jeszcze CERT, po ukończeniu 24 tyg. zaślepionej fazy badania otrzymali CERT 200 co 2 tyg. lub CERT 400 co 4 tyg.</li> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 14 i 16 tyg. pacjenci z grup otrzymujący CERT, otrzymywali dalej CERT w przepisanych dawkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o możliwe stos. leczenia dodatkowego DMARDs (MTX w dawce do 25 mg/tydzień, SSZ w dawce do 3 g/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień) w stabilnej dawce, jeśli były stosowane <math>\geq 28</math> dni przed wizytą początkową w stabilnych dawkach</li> <li>o dozwolono stos. doustnych GKS w stabilnej dawce <math>\leq 10</math> mg/dziennie prednizonu lub jego równoważnika</li> </ul> </li> <li>▪ Zabronione leczenie dodatkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o jednoczesne stos. innych DMARDs niż wymienione powyżej oraz ich skojarzeń od okresu <math>\geq 28</math> dni przed wizytą początkową</li> <li>o dostawowe iniekcje GKS</li> <li>o jednoczesne stos. terapii miejscowych, systemowych lub fototerapii w okresie do 48 tyg. badania</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<p><i>SELECT-PsA 1 (McInnes 2021c)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zabroniono modyfikacji dawki badanego leku</li> <li>▪ Zmiana dawkowania GKS, NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, leków opioidowych o małej sile działania (tramadol lub kombinacja acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu) lub dodanie lub zmiana dawkowania DMARDs (MTX, SSZ, LEF, apremilastu, HCQ, bukilaminy, iguratimodu) była dopuszczalna po 36 tyg. (po wykonaniu oceny)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ po 16 tyg. wszyscy pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (brak <math>\geq 20\%</math> zmniejszenia w zakresie liczby zarówno obrzękniętych jak i tkliwych stawów w stosunku do wartości wyjściowej zarówno w 12 i 16 tyg.) mogli otrzymać terapię ratunkową (<i>rescue therapy</i>) polegającą na: 1) dodaniu lub zmodyfikowaniu dawki niebiologicznych DMARDs, NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, leków opioidowych o małej sile działania (tramadol lub kombinacja acetaminofenu i kodeiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ po 36 tyg. pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (brak <math>\geq 20\%</math> zmniejszenia w zakresie liczby zarówno obrzękniętych jak i tkliwych stawów na dwóch kolejnych wizytach) mieli przerywane leczenie</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<p>lub hydrokodonu), doustnych kortykosteroidów i/lub 2) otrzymanie 1 domięśniowego wstrzyknięcia kortykosteroidu w 1 staw obwodowy, 1 punkt spustowy, 1 punkt tkliwy, 1 kaletkę lub 1 enteżę</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dozwolono stos. w okresie 1 (do 36 tyg.) do 2 niebiologicznych DMARDs w stabilnych dawkach, jeśli były stosowane przed włączeniem (<math>\geq 12</math> tyg. przed wizytą początkową i bez zmian dawkowania lub sposobu podawania w okresie <math>\geq 4</math> tyg. przed włączeniem); dozwolone DMARDs obejmowały: MTX (<math>\leq 25</math> mg/tydzień w połączeniu z suplementacją kwasem foliowym), SSZ (<math>\leq 3000</math> mg/dzień), LEF (<math>\leq 20</math> mg/dzień), apremilast (<math>\leq 60</math> mg/dzień), HCQ (<math>\leq 400</math> mg/dzień), bukilaminę (<math>\leq 300</math> mg/dzień), iguratimod (<math>\leq 50</math> mg/dzień); dozwolone było zwiększenie dopuszczonych DMARDs w dowolnym okresie badania ze względów bezpieczeństwa</li> <li>○ dozwolono stos. w okresie 1 (do 36 tyg.) NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, opioidów o niskiej sile działania (tramadolu lub skojarzenia acetaminofenu z kodeiną lub hydrokodonem), doustnych kortykosteroidów (odpowiednika predyzonu <math>\leq 10</math> mg/dzień), jeśli były stosowane przed włączeniem w stabilnych dawkach lub wg potrzeb (<i>as-needed</i>, PRN) [w takim wypadku nie należy ich przyjmować w ciągu 24 godz. przed wizytą]</li> <li>○ dozwolono stos. wziewnych GKS wg potrzeb (<i>as-needed</i>, PRN) w dowolnym czasie</li> <li>○ dozwolono stos. w okresie 1 i 2 (począwszy od 36 tyg.) pojedynczego dostawowego, dopunkt spustowy lub punktu tkliwego, śródkaletkowego lub śródścięgnowego wstrzyknięcia kortykosteroidów</li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<p>do osłonek, co 12 tyg.; należy jednak unikać wstrzyknięć kortykosteroidów w ciągu 21 dni przed kolejną zaplanowaną wizytą,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o dozwolono stos. w okresie 1 i 2 miejscowych terapii łuszczycy: niemedycznych szamponów</li> <li>▪ Zabronione leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>o jednoczesne stos. NLPZ, acetaminofenu/paracetamolu, opioidów o niskiej sile działania (tramadolu lub skojarzenia acetaminofenu z kodeiną lub hydrokodonem), doustnych kortykosteroidów (odpowiednika predizonu ≤ 10 mg/dzień), jeśli nie były stosowane przed włączeniem w stabilnych dawkach</li> <li>o wcześniejsze leczenie JAKi (m.in. ruksolitynibem, tofacytynibem, baricytynibem i filgotynibem)</li> <li>o MTX w skojarzeniu z LEF</li> <li>o stosowanie &gt; 2 niebiologicznych DMARDs lub DMARDs innych niż dozwolone</li> <li>o podawanie dożylne, domięśniowe lub nadtwardówkowe kortykosteroidów</li> <li>o jakiegokolwiek wcześniejsze lub dodatkowe leczenie biologiczne ŁZS</li> <li>o silne inhibitory i inudktory CYP3A</li> <li>o wziewna marihuana lecznicza i rekreacyjna</li> <li>o tradycyjnie leki medycyny chińskiej</li> <li>o leki w trakcie badań</li> </ul> </li> </ul>	
DISCOVER-1 (Deodhar 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zabroniono modyfikacji dawki badanego leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W 16 tyg. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią (&lt;5% poprawa zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów) mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<p>lub kontynuować przypisane leczenie i rozpocząć leczenie wspomagające: NLPZ i inne leki przeciwbólowe, doustne GKS, csDMARDs (nie więcej niż 1 jednocześnie z: MTX, SSZ, HCQ, LEF) o ile leczenie takie było stosowane wcześniej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie zabronione: inne csDMARDs, apremilast, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, doustne GKS, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS; dostawowe GKS; leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań; leczenie uzupełniające (w tym medycyna ajurwedyjska, tradycyjne leki chińskie oraz akupunktura); leczenie miejscowe (GKS, leki keratolityczne, smoły węglowej, antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów); GKS o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce); ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego)</li> </ul>	
DISCOVER-2 (Mease 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zabroniono modyfikacji dawki badanego leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W 16 tyg. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią (&lt;5% poprawa zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów) mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) lub kontynuować przypisane leczenie i rozpocząć leczenie wspomagające: NLPZ i inne leki przeciwbólowe, doustne GKS, csDMARDs (nie więcej niż 1 jednocześnie z: MTX, SSZ, HCQ, LEF) o ile leczenie takie było stosowane wcześniej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie zabronione: inne csDMARDs, apremilast, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, doustne GKS, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS; dostawowe GKS; leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań; leczenie uzupełniające (w tym medycyna ajurwedyjska, tradycyjne leki chińskie oraz akupunktura); leczenie miejscowe (GKS, leki keratolityczne, smoły węglowej, antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów); GKS o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce); ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego)</li> </ul>	
<p>COSMOS (Coates 2021c)</p>	<p>bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W 16 tyg. wszyscy chorzy z &lt; 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (<i>early escape</i>) – w jej ramach pacjenci otrzymujący GUS 100 Q8W kontynuowali przypisane leczenie (otrzymując w 16 tyg. placebo w celu utrzymania zaślepienia), natomiast chorzy z grupy placebo otrzymali GUS w 16 i 20 tyg., a następnie co 8 tyg. Po wdrożeniu opcji wcześniejszego opuszczenia badania lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego dozwolonego leku towarzyszącego do maksymalnie dozwolonej dawki.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<p>EXCEED (McInnes 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zabroniono modyfikacji dawki badanego leku</li> <li>▪ Dozwolono przerwanie (<i>interruption</i>) leczenia z powodu znaczącego ryzyka dotyczącego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie dozwolone: ogólnoustrojowe GKS (ekwiwalent 10 mg prednizonu) w stabilnej dawce ≤2 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wycofania zgody na udział w badaniu</li> </ul> </li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
	<p>bezpieczeństwa pacjentów, którzy nie tolerowali przyjętego w badaniu schematu dawkowania (leczenie wstrzymane tylko w okresie występowania ryzyka, po jego eliminacji leczenie było przywracane po kolejnej wizycie kontrolnej)</p>	<p>przed randomizacją, NLPZ lub paracetamol w stabilnej dawce <math>\geq 2</math> tyg. przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie zabronione: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie ratunkowe przed 52 tyg.</li> <li>○ Jakiegokolwiek leki biologiczne (inhibitory TNF<math>\alpha</math>, SEC, leki celowane w IL-17 lub receptor IL-17)</li> <li>○ Jakiegokolwiek terapie zmniejszające liczbę komórek (any cell-depleting therapies)</li> <li>○ csDMARDs (np. MTX, apremilast)</li> <li>○ Leflunomid</li> <li>○ Leki będące w fazie badań</li> <li>○ NLPZ w niestabilnych dawkach i inne leki przeciwbólowe (inne niż NLPZ i paracetamol)</li> <li>○ Dostawowe, domięśniowe i dożylnie GKS</li> <li>○ Ogólnoustrojowe GKS w dawce <math>&gt;10</math> mg ekwiwalentu prednizonu (lub <math>\leq 10</math> mg w niestabilnej dawce)</li> <li>○ Żywe szczepionki</li> <li>○ Miejscowe lub doustne retinoidy</li> <li>○ Fotochemioterapia i fototerapia</li> <li>○ Miejscowe zabiegi na skórę (z wyjątkiem twarzy, głowy oraz narządów płciowych)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wystąpienia: AEs (jakiegokolwiek poważne (<i>severe</i>) lub ciężkie (<i>serious</i>) AEs wymagające leczenia zabronionymi lekami dodatkowymi), aktywnej choroby limfoproliferacyjnej lub nowotworu złośliwego (z wyjątkiem: raka podstawnomórkowego, leczonego rogowacenia starczego (słonecznego), leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów jelita grubego, które zostały już usunięte lub jeszcze nie usunięte), zagrażającego życiu zakażenia</li> <li>○ Ciężkiej reakcji nadwrażliwości</li> <li>○ Istotnych klinicznie zaburzeń wyników parametrów laboratoryjnych w ocenie badacza</li> <li>○ Ciąży</li> <li>○ Użycia zabronionego leczenia</li> <li>○ Istotnego złamania protokołu</li> <li>○ Braku poprawy lub pogorszenia objawów</li> </ul>
<p><i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci otrzymujący PBO zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali SEC 300 lub SEC 150: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci z niewystarczającą odp. na leczenie od 16 tygodnia</li> <li>○ Pacjenci z wystarczającą odp. na leczenie od 24 tygodnia</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przedstawiono dokładnie w kryteriach selekcji (dopuszczono stos. MTX i doustnych GKS w dawce <math>\leq 10</math> mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika, w stabilnych dawkach <math>\geq 4</math> i <math>\geq 2</math> tyg. przed randomizacją)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Wystarczająca odp. na leczenie została zdefiniowana jako <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>)</li> </ul>		
<i>FUTURE 3 (Nash 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci otrzymujący PBO zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali SEC 300 lub SEC 150:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacjenci z niewystarczającą odp. na leczenie od 16 tygodnia</li> <li>o Pacjenci z wystarczającą odp. na leczenie od 24 tygodnia</li> </ul> </li> <li>o Wystarczająca odp. na leczenie została zdefiniowana jako <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przedstawiono dokładnie w kryteriach selekcji (dozwolono stos. MTX i doustnych GKS w dawce <math>\leq 10</math> mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika, w stabilnych dawkach <math>\geq 4</math> i <math>\geq 2</math> tyg. przed randomizacją)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci otrzymujący PBO otrzymali SEC 150 bez dawki nasycającej (<i>load</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacjenci z niewystarczającą odp. na leczenie od 16 tygodnia</li> <li>o Pacjenci z wystarczającą odp. na leczenie od 24 tygodnia</li> </ul> </li> <li>▪ Po zmianie protokołu dozwolono zwiększenie dawki SEC do 300 mg podawanej jako dwie SC iniekcje (na podstawie decyzji badacza), po zwiększeniu dawki do 300 mg zabroniono powrotu do dawki 150 mg</li> <li>▪ Wystarczająca odp. na leczenie została zdefiniowana jako <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przedstawiono dokładnie w kryteriach selekcji (dozwolono stos. MTX w dawce <math>\leq 25</math> mg/tygodniowo i doustnych GKS w dawce <math>\leq 10</math> mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika, w stabilnych dawkach <math>\geq 2</math> tyg.; dozwolono kontynuowanie NLPZ w stabilnych dawkach <math>\geq 2</math> tyg. przed randomizacją i do 24 tyg. badania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci otrzymujący PBO otrzymali SEC 300 lub SEC 150               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci z niewystarczającą odp. na leczenie od 16 tyg. co 4 tyg.</li> <li>○ Pacjenci z wystarczającą odp. na leczenie od 24 tyg. co 4 tyg.</li> <li>○ Niewystarczająca odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako: &lt;20% zmniejszenie liczby zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przedstawiono dokładnie w kryteriach selekcji (dozwolono stos. NLPZ i MTX w dawce ≤25 mg/tygodniowo i doustnych GKS w dawce ≤10 mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika, w stabilnych dawkach do 24 tyg. badania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>MAXIMISE (Baraliakos 2021)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. badania pacjenci otrzymujący PBO zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali SEC 300 lub SEC 150, który był podawany tak samo jak w grupach pacjentów SEC – 2 okres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie dozwolone (stabilne dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NLPZ</li> <li>○ Metotreksat</li> <li>○ Kortykosteroidy ogólnoustrojowe w dawce ≤10 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika</li> </ul> </li> <li>▪ Leczenie zabronione:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunomodulujące leki biologiczne</li> <li>○ Zmienna dawka metotreksatu</li> <li>○ DMARDs (z wyjątkiem metotreksatu)</li> <li>○ Leflunomid</li> <li>○ NLPZ i inne leki przeciwbólowe</li> <li>○ Ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawce &gt;10 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika, zmienna dawka GKS w dawce ≤10 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika oraz GKS podawane IM i IV</li> <li>○ Iniekcje do stawów</li> <li>○ Jakiegokolwiek leki będące w fazie badań</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia w przypadku:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wycofania zgody na udział w badaniu</li> <li>○ Wystąpienia AEs: jakiegokolwiek poważne (severe) AEs lub SAEs, AEs wymagające leczenia zabronionymi lekami dodatkowymi, aktywna choroba limfoproliferacyjna lub nowotwór złośliwy, z wyjątkiem: leczonego raka podstawnomórkowego, lezonego rógowacenia starczego (słonecznego), lezonego raka szyjki macicy in situ lub nieinwazyjnych złośliwych polipów jelita grubego, które zostały już usunięte lub jeszcze nie usunięte oraz zagrażające życiu zakażenia</li> <li>○ Reakcje nadwrażliwości lub reakcje anafilaktyczne</li> <li>○ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza stwarzają ryzyko dalszego udziału pacjenta w badaniu</li> <li>○ Cięża</li> <li>○ Stosowanie jakiegokolwiek immunomodulujących leków z wyj. SEC</li> </ul> </li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Żywe szczepionki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odstępstwa od protokołu, które stanowią istotne ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta podczas udziału w badaniu</li> <li>○ Decyzja badacza w oparciu o brak odpowiedzi na leczenie, pogorszenie stanu zdrowia lub bezpieczeństwo pacjenta</li> </ul>
<p><i>SPiRiT-H2H (Mease 2020b)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolono czasowe przerwanie (<i>Temporary discontinuation</i>) w przypadku:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, w tym dotyczących funkcjonowania wątroby, WZW typu B i zapalenia jelit, wystąpienia AEs oraz nadciśnienia tętniczego szczegółowo opisanych w protokole</li> <li>○ Dodatni test w kierunku gruźlicy w dowolnym momencie badania</li> <li>○ Konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego – przerwanie leczenia badanym lekiem 8 tyg. przed zabiegiem lub jak najwcześniej w ciągu 8 tyg. od czasu przeprowadzonego zabiegu i wznowienie leczenia po zagojeniu się ran</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolono stosowanie stabilnych dawek csDMARDs w grupie pacjentów stosujących takie leczenie podczas skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wyniki badań laboratoryjnych:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– ALT lub AST &gt;8×GGN</li> <li>– ALT lub AST &gt;5×GGN &gt;2 tyg.</li> <li>– ALT i AST &gt;3×GGN i wzrost stężenia bilirubiny całkowitej &gt;2×GGN lub CK &gt;1,5×GGN</li> <li>– ALT lub AST &gt;3×GGN wraz z towarzyszącym zmęczeniem, nudnościami wymiotami, bólem lub tkliwością w prawym górnym kwadrancie (<i>right upper-quadrant pain or tenderness</i>), gorączką, wysypką i lub eozynofilią (&gt;5%)</li> <li>– ALP &gt;3×GGN</li> <li>– ALP &gt;2,5×GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej &gt;2×GGN</li> <li>– ALP &gt;2,5×GGN wraz z towarzyszącym zmęczeniem, nudnościami wymiotami, bólem lub tkliwością w prawym górnym kwadrancie (<i>right upper-quadrant pain or tenderness</i>), gorączką, wysypką i lub eozynofilią (&gt;5%)</li> </ul> </li> <li>○ Liczba segmentowanych (ang. <i>segmented</i>) neutrofilii w celu monitorowania neutropenii:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt;500 komórek/ul</li> <li>– ≥500 i &lt;1000/ul komórek (w oparciu po 2 testy, drugi test w ciągu 1 tyg. od wstępnego wyniku)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1000</math> i <math>&lt; 1500</math> (w oparciu o 3 testy) i niecałkowicie wyleczone zakażenie</li> <li>- Całkowita liczba białych krwinek <math>&lt; 2000</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>- Liczba limfocytów <math>&lt; 500</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>- Liczba płytek krwi <math>50000</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>o Zmiany ciśnienia krwi określone szczegółowo w protokole</li> <li>o Wystąpienie poważnych (severe) AEs, SAEs lub innych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, które w opinii badacza powinny prowadzić do zakończenia leczenia</li> <li>o Kliniczne istotne reakcje nadwrażliwości po podaniu SC, które nie reagują na leczenie objawowe lub powodują następstwa kliniczne</li> <li>o Cięża</li> <li>o Nowotwór złośliwy z wyjątkiem <math>\leq 2</math> nieczerniakowych nowotworów skóry w ciągu 12 miesięcy w dowolnym czasie trwania badania</li> <li>o Wystąpienie objawów sugerujących syndrom toczniopochodny (lupus-like syndrome) i dodatni wynik w kierunku przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA</li> <li>o Konieczność leczenia innym lekiem, który jest skuteczny w leczeniu łZS lub łuszczycy – zakończenie leczenia przed podaniem nowego leku</li> <li>o Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub innym badaniu klinicznym, które jest niezgodne z badaniem SPIRIT-H2H</li> <li>o Myśli lub zachowania samobójcze</li> </ul>

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
<p><i>SPiRiT-P1 (Mease 2017a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (kryteria dotyczące liczby obrzękniętych (<i>swollen</i>) i tkliwych (<i>tender</i>) stawów) otrzymali dodatkową terapię ratunkową, przy czym dawka IXE 80 nie została zmodyfikowana</li> <li>○ Pacjentów z grup ADA 40 i PBO z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie poddano randomizacji do IXE 80 co 2 tyg. lub IXE 80 co 4 tyg.</li> <li>○ Pacjenci z grupy ADA 40 → PBO przez 8 tyg. (wypłukiwanie leku) i otrzymali IXE w 24 tygodniu</li> <li>○ Pacjenci z grup ADA 40 i PBO otrzymali dawkę nasycającą IXE 160 mg (dwie 80 mg iniekcje) w 16 i 24 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe (długotrwałe leczenie stabilnymi dawkami, chyba że zmiana była konieczna ze względu na profil bezpieczeństwa lub stosowane leczenie ratunkowe u osób z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w 16 tygodniu):</li> <li>○ NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i inne leki przeciwbólowe</li> <li>○ csDMARDS: metotreksat, hydroksychlorochina, leflunomid, sulfasalazyna</li> <li>○ Sterydy stosowane miejscowo: grupa 6 (mała siła działania) i grupa 7 (najśłabsza siła działania)</li> <li>○ Doustne kortykosteroidy</li> <li>○ Sterydy wziewne w leczeniu astmy</li> <li>○ Inne dodatkowe terapie w leczeniu łuszczycy: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Szampony niezawierające &gt;3% kwasu salicylowego, kortykosteroidów, smoły węglowej (<i>coal tar</i>) i analogów witaminy D3</li> <li>– Leki do stosowania miejscowego niezawierające mocznika, &gt;3% kwasu salicylowego, alfa-hydroksykwasów, beta-hydroksykwasów, kortykosteroidów i analogów witaminy D3</li> <li>– Olejki do kąpieli i owsiane preparaty do kąpieli</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wystąpienie przeciwwskazań do stosowania ADA, zgodnych z lokalnymi wytycznymi</li> <li>○ Decyzja badacza lub lekarza prowadzącego</li> <li>○ Wycofanie zgody na udział w badaniu</li> <li>○ Dodatni wynik HBV</li> <li>○ Aktywna gruźlica</li> </ul> <p>▪ Nie sprecyzowano</p>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
<i>SPiRIT-P2</i> ( <i>Nash 2017</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po ocenie odpowiedzi w 16 tyg. w grupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (kryteria dotyczące liczby obrzękniętych (<i>swollen</i>) i tkliwych (<i>tender</i>) stawów) zmodyfikowano lub dodano leczenie dodatkowe</li> <li>▪ Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z grupy PBO zostali poddani ponownej randomizacji i otrzymali IXE 80 Q4W co 4 tyg. lub IXE 80 Q2W co 2 tyg.</li> <li>▪ W przypadku pacjentów z grup otrzymujących IXE 80 z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, dawkowanie IXE nie zostało zmienione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inne leki dodatkowe w leczeniu chorób współistniejących</li> <li>▪ Leczenie ratunkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjentom z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w 16 tyg. zmodyfikowano dotychczasowe leczenie (modyfikacja dotychczasowych dawek i/lub wprowadzenie dodatkowych leków</li> <li>○ Wprowadzone w 16 tyg. modyfikacje nie mogły być zmienione do końca zaślepionej fazy badania</li> <li>○ Dozwolono modyfikacje następujących leków: NLPZ i opioidowe leki przeciwbólowe, DMARDs, doustne kortykosteroidy oraz dodatkowo jedna iniekcja kortykosteroidów do stawów</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia: rozpoczynając od 32 tyg. oraz na każdej kolejnej wizycie (w fazie wydłużonej badania) w grupie pacjentów z niewystarczającą odp. na leczenie (brak <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) (<i>Orbai 2021a</i>)</li> </ul>
<i>ULTIMATE</i> ( <i>D'Agostino 2021</i> )	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolone leczenie dodatkowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MTX (w połączeniu z suplementacją kwasem foliowym) lub inne niebiologiczne DMARDs u chorych, którzy stosowali takie leczenie w okresie <math>\geq 3</math> mies. przed włączeniem i w stabilnych standardowych dawkach w okresie 4 tyg. przed włączeniem;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia: w 24 tyg. w grupie pacjentów z niewystarczającą odp. na leczenie (brak <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie zarówno obrzękniętych (<i>swollen</i>) jak i tkliwych (<i>tender</i>) stawów w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) podczas leczenia SEC</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<p>leczenie to mogło być kontynuowane do 24 tyg.; po 24 tyg. dozwolone były modyfikacje dawkowania MTX;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe do maksymalnej dawki 10 mg odpowiednika prednizonu u chorych, którzy stosowali takie leczenie w okresie <math>\geq 3</math> mies. przed włączeniem i w stabilnych standardowych dawkach w okresie 4 tyg. przed włączeniem; leczenie to mogło być kontynuowane do 24 tyg.;</li> <li>○ kortykosteroidy w iniekcji domięśniowej nie więcej niż do 1 stawu w okresie 24 tyg.; pojedyncza iniekcja nie mogła przekraczać 40 mg triamcynolanu lub jego odpowiednika, a dawka całkowita nie mogła przekraczać 80 mg triamcynolanu lub jego odpowiednika w okresie 24 tyg.;</li> <li>○ NLPZ, leki opioidowe o niskiej sile działania lub paracetamol/acetaminofen u chorych, którzy stosowali takie leczenie w stabilnych dawkach w okresie 2 tyg. przed randomizacją; zmiana dawkowania NLPZ możliwa była w ramach leczenia ratunkowego (<i>rescue therapy</i>)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zabronione leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy w iniekcji domięśniowej zabronione w okresie 4 tyg. przed randomizacją</li> </ul> </li> </ul>	
<p>OPAL-BEY-OND (<i>Gladman 2017</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaplanowano, że pacjenci z grup PBO otrzymają TOF 5 lub TOF 10 podawany doustnie 2x dziennie po zmianie w 3 miesiącu</li> <li>▪ Dozwolono czasowe wstrzymanie leczenia (<i>temporary withholding</i>) do 5 dni z powodu łagodnych zakażeń lub innych stanów medycznych</li> <li>▪ Zakończenie leczenia:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie zabronione: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Biologiczne DMARDs</li> <li>○ Iniekcje GKS z wyjątkiem stosowanych w terapii ratunkowej</li> <li>○ csDMARDs: azatiopryna, cyklosporyna, mizorybina, takrolimus, tetracyklina</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Konieczność leczenia ratunkowego (rescue medication) przez &gt;10 kolejnych dni</li> <li>o Ciężkie (serious) zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) wymagające antybiotykoterapii pozajelitowej, hospitalizacji lub z innych powodów powinny zostać zaklasyfikowane jako SAEs</li> <li>o Wyniki badań laboratoryjnych (dwa sekwencyjne pomiary):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– ANC &lt;1,0×10<sup>9</sup>/l (&lt;1000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>– Stężenie hemoglobiny &lt;8,0 g/dl (80g/l) lub zmniejszenie wartości &gt;30% w stosunku do wartości wyjściowej (<i>baseline value</i>)</li> <li>– ALC &lt;0,5×10<sup>9</sup>/l (&lt;1000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>– Płytki krwi &lt;75×10<sup>9</sup> (&lt;75000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>– Wzrost aktywności AST lub ALT (dwa sekwencyjne pomiary) ≥3×GGN wraz z ≥1 pomiarem wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej ≥2×GGN<sup>1</sup></li> <li>– Wzrost aktywności AST lub ALT ≥3×GGN wraz z oznakami lub objawami uszkodzenia wątroby (np. wzrost PT/INR)<sup>1</sup></li> <li>– Wzrost aktywności AST lub ALT &gt;5×GGN, niezależnie od stężenia bilirubiny całkowitej albo oznak lub objawów<sup>1</sup></li> <li>– Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o &gt;50% w stosunku do średnich wartości początkowych i bezwzględny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o &gt;0,5 mg/dl (44 μmol/l)</li> <li>– Wzrost aktywności CK o &gt;10×GGN, chyba, że nie jest to spowodowane ciężkim (<i>serious</i>) stanem medycznym (np. aktywność fizyczna lub uraz)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Leki stosowane miejscowo, które mogą wpływać na łuszczycę np. kortykosteroidy, smoły (tars), leki keratolityczne, antralina, analogi witaminy D, retinoidy</li> <li>o Fototerapia UVB (wąskopasmowa lub szerokopasmowa)</li> <li>o Psoraleny + UVA (terapia PUVA)</li> <li>o Silnie działające inhibitory i induktory CYP3A z wyjątkiem nagłych sytuacji (<i>emergency situations</i>) wymagających stosowania leku ≤1 dzień lub za zgodą badacza sponsora</li> <li>▪ Leczenie dozwolone:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o Leki stosowane miejscowo w tym na skórę i błony śluzowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Przeciwbakteryjne: klarytromycyna, erytromycyna, norfloksacyna</li> <li>– Przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol, klotrimazol i itraconazol</li> <li>– Emolienty nieposiadające właściwości leczniczych (non-medicated) stosowane na całą powierzchnię ciała w tym hydrokortyzon, octan hydrokortyzonu ≤1% stosowany na dłoń, podszwy stóp, twarz oraz okolice wyprzeniowe (intertriginous areas), preparaty zawierające smołę (tar) i kwas salicylowy, a także szampony niezawierające kortykosteroidów stosowane na skórę głowy</li> <li>– Umiarkowanie (moderate) działające inhibitory (z wyjątkiem amiodaranu) oraz induktory CYP3A</li> <li>– Kortykosteroidy podawane do ≤ 2 stawów podczas wizyty w 3 miesiącu badania lub po niej</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Potwierdzony, dodatni wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>o Jakiegokolwiek oportunistyczne zakażenia uznane przez badacza lub sponsora jako istotne</li> <li>o Inne ciężkie (<i>serious</i>) lub poważne (<i>severe</i>) AEs, po uzgodnieniu ze sponsorem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hialuronian sodu podawany do <math>\leq 2</math> stawów podczas wizyty w 3 miesiącu badania lub po niej</li> <li>▪ Dodatkowo dozwolono picie soku z grejpfruta, pomelo i gorzkich pomarańczy (<i>Seville oranges</i>) w ilości <math>\leq 236</math> ml dziennie (8 uncji)</li> <li>▪ Dozwolono stosowanie terapii ratunkowej składającej się z: paracetamolu w dawce <math>\leq 2,6</math> g na dobę</li> </ul>	
<p>OPAL-BROADEN (Mease 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaplanowano, że pacjenci z grup PBO otrzymają TOF 5 lub TOF 10 podawany doustnie 2x dziennie po zmianie w 3 miesiącu</li> <li>▪ Dozwolono czasowe wstrzymanie leczenia (<i>temporary withholding</i>) do 5 dni z powodu łagodnych zakażeń lub innych stanów medycznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci otrzymywali stabilną dawkę jednego, konwencjonalnego DMARD: metotreksat, sulfasalazyna lub leflunomid, pozostałe csDMARDs rozważane w zależności od decyzji badacza</li> <li>▪ Leczenie zabronione: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Biologiczne DMARDs</li> <li>o csDMARDs: azatiopryna, cyklosporyna, mizorybina, takrolimus, tetracyklina</li> <li>o Inne leki będące w fazie badań</li> <li>o Silnie działające inhibitory i induktory CYP3A z wyjątkiem nagłych sytuacji (emergency situations) wymagających stosowania leku <math>\leq 1</math> dzień lub za zgodą badacza sponsora</li> <li>o Leki stosowane miejscowo, które mogą wpływać na łuszczycę np. kortykosteroidy, smoły (tars), leki keratolityczne, antralina, analogi witaminy D, retinoidy</li> <li>o Fototerapia UVB (wąskopasmowa lub szerokopasmowa)</li> <li>o Psoraleny + UVA (terapia PUVA)</li> </ul> </li> <li>▪ Leczenie dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Leki stosowane miejscowo w tym na skórę i błony śluzowe:</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakończenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Konieczność leczenia ratunkowego (<i>rescue medication</i>) <math>&gt; 10</math> kolejnych dni</li> <li>o Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) wymagające antybiotykoterapii pozajelitowej, hospitalizacji lub z innych powodów powinny zostać zaklasyfikowane jako SAEs</li> <li>o Jakiegokolwiek oportunistyczne zakażenia uznane przez badacza lub sponsora jako istotne</li> <li>o Wyniki badań laboratoryjnych (dwa sekwencyjne pomiary): <ul style="list-style-type: none"> <li>– ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1000/mm^3</math>)</li> <li>– ALC <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1000/mm^3</math>)</li> <li>– Stężenie hemoglobiny <math>&lt; 8,0</math> g/dl (80g/l) lub zmniejszenie wartości <math>&gt; 30\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej (baseline value)</li> <li>– Płytki krwi <math>&lt; 75 \times 10^9</math> (<math>&lt; 75000/mm^3</math>)</li> <li>– Wzrost aktywności AST lub ALT (dwa sekwencyjne pomiary) <math>\geq 3 \times</math> GGN wraz z co najmniej 1 pomiarem wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej <math>\geq 2 \times</math> GGN<sup>1</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Modyfikacja dawki	Leczenie dodatkowe	Zakończenie leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeciwbakteryjne: klarytromycyna, erytromycyna, norfloksacyna</li> <li>- Przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol, klotrimazol i itraconazol</li> <li>- Emolienty nieposiadające właściwości leczniczych (non-medicated) stosowane na całą powierzchnię ciała w tym hydrokortyzon, octan hydrokortyzonu <math>\leq 1\%</math> stosowany na dłonie, podszwy stóp, twarz oraz okolice wyprzeniowe (intertriginous areas), preparaty zawierające smołę (tar) i kwas salicylowy, a także szampony zawierające kortykosteroidów stosowane na skórę głowy</li> <li>- Umiarkowanie (moderate) działające inhibitory (z wyjątkiem amiodaranu) oraz induktory CYP3A</li> <li>- Kortykosteroidy podawane do <math>\leq 2</math> stawów podczas wizyty w 3 miesiącu badania lub po niej</li> <li>- Hialuronian sodu podawany do <math>\leq 2</math> stawów podczas wizyty w 3 miesiącu badania lub po niej</li> <li>▪ Dodatkowo dozwolono picie soku z grejpfruta, pomelo i gorzkich pomarańczy (<i>Seville oranges</i>) w ilości <math>\leq 236</math> ml dziennie (8 uncji)</li> <li>▪ Dozwolono stosowanie terapii ratunkowej składającej się z: paracetamolu w dawce <math>\leq 2,6</math> g na dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wzrost aktywności AST lub ALT <math>\geq 3 \times</math> GGN wraz z oznakami lub objawami uszkodzenia wątroby (np. wzrost PT/INR)<sup>1</sup></li> <li>- Wzrost aktywności AST lub ALT <math>&gt; 5 \times</math> GGN, niezależnie od stężenia bilirubiny całkowitej albo oznak lub objawów<sup>1</sup></li> <li>- Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy <math>&gt; 50\%</math> w stosunku do średnich wartości na początku badania i bezwzględny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy <math>&gt; 0,5</math> mg/dl (44 <math>\mu</math>mol/l)</li> <li>- Wzrost aktywności CK <math>&gt; 10 \times</math> GGN, chyba, że nie jest to spowodowane ciężkim (serious) stanem medycznym (np. aktywność fizyczna lub uraz wywołany)</li> <li>o Potwierdzony, dodatni wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>o Inne ciężkie (<i>serious</i>) lub poważne (<i>severe</i>) AEs, po uzgodnieniu ze sponsorem badania</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tabela 98. Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2*, *COSMOS*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *Genovese 2007*, *GO-REVEAL*, *IMPACT-2*, *MAXIMISE*, *Mease 2004*, *OPAL-BEYOND*, *OPAL-BROADEN*, *RAPID-PsA*, *SELECT-PsA 1*, *SPIRIT-H2H*, *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*, *ULTIMATE*.

Badanie	Grupa	Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach terapii [mg lub mg/kg m.c. dla IFX]																												
		0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	≥ 25.			
ADEPT	ADA 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40		
	PBO	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO		
Genovese 2007	ADA 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40		
	PBO	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO		
		L wszyscy pacjenci ADA 40 bez zaślepienia																												
		L wszyscy pacjenci ADA 40 bez zaślepienia																												
GO-REVEAL	GOL 50	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50	-	-	-	50
	GOL 100	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią → GOL 100																												
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią kontynuacja GOL 100																												
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią kontynuacja IFX 5																												
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią → GOL 50																												
IMPACT-2	IFX 5	5	-	5	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-
	PBO	PBO	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	PBO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	PBO	-
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią kontynuacja IFX 5																												
		L pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią → IFX 5																												
Mease 2004	ETA 25 <sup>^</sup>	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Grupa	Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach terapii [mg lub mg/kg m.c. dla IFX]																									
		0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	≥ 25.
RAPID-PsA	CERT 200	400	-	400	-	400	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	-	200	L wszyscy pacjenci ETA 25
	CERT 400	400	-	400	-	400	-	PBO	-	400	-	PBO	-	400	-	PBO	-	400	-	PBO	-	400	-	PBO	-	400	
	PBO	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	L pacjenci z grupy PBO z brakiem odpowiedzi R → CERT 200 i CERT 400
SELECT-PsA 1	ADA 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	
	PBO	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	
DISCOVER-1, DISCOVER-2	GUS 100 Q8W	100	-	-	-	100	-	-	-	PBO	-	-	-	100	-	-	-	PBO	-	-	-	100	-	-	-	100	L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → kontynuacja przypisanego leczenia, możliwość zwiększenia dawki/rozpoczęcia leczenia towarzyszącego (NSAID, p/bólowe, doustne GKS, nie-biologiczne DMARDs)
	GUS 100 4QW	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	-	-	-	100	L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → kontynuacja przypisanego leczenia, możliwość zwiększenia dawki/rozpoczęcia leczenia towarzyszącego (NSAID, p/bólowe, doustne GKS, nie-biologiczne DMARDs)
	PBO	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	L wszyscy chorzy z niewystarczającą odpowiedzią → kontynuacja przypisanego leczenia, możliwość zwiększenia dawki/rozpoczęcia leczenia towarzyszącego (NSAID, p/bólowe, doustne GKS, nie-biologiczne DMARDs)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Grupa	Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach terapii [mg lub mg/kg m.c. dla IFX]																								
		0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
COSMOS	GUS 100 Q8W	100				100							100					PBO				100				100
	PBO	PBO				PBO							PBO					PBO				PBO				PBO
		L chorzy z PBO z niewystarczającą odpowiedzią GUS 100 Q8W w tygodniu 16 i 20 (wszyscy chorzy z niewystarczającą możliwością zwiększenia dawki/rozpoczęcia leczenia towarzyszącego)																								
EXCEED <sup>1</sup>	SEC 300	150	150	150	150	150	-	PBO	-	150	-	PBO	-	150	-	PBO	-	150	-	PBO	-	150	-	PBO	-	150
	ADA 40	40	PBO	40	PBO	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40
		PBO	PBO	PBO	PBO	PBO				PBO				PBO				PBO				PBO				PBO
	SEC 150	150	150	150	150	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150
		PBO	PBO	PBO	PBO	PBO				PBO				PBO				PBO				PBO				PBO
FUTURE 2, FUTURE 3	SEC 300 (2x1,0 ml)	300	300	300	300	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	-	300	-	-	-
	PBO (2x1,0 ml)	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	-	PBO	-	-	-
		L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → SEC 150 i SEC 300																								
FUTURE-4, FUTURE-5	SEC 150	150	150	150	150	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150
		PBO	PBO	PBO	PBO	PBO				PBO				PBO				PBO				PBO				PBO
	SEC 300 (2x1,0 ml)	300	300	300	300	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	-	300	-	-	-
	PBO (2x1,0 ml)	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	-	PBO	-	-	-
		L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → SEC 150 i SEC 300																								
MAXIMISE	SEC 150	150	150	150	150	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150	-	-	-	150
		PBO	PBO	PBO	PBO	PBO				PBO				PBO				PBO				PBO				PBO

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby







Badanie	Grupa	Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach terapii [mg lub mg/kg m.c. dla IFX]																									
		0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	≥ 25.
	SEC 300 (2×1,0 ml)	300	300	300	300	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	300	-	-	-	-	300	-	-	-	
	PBO (2×1,0 ml)	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	PBO	-	-	-	-	PBO	-	-	-	
<b>L re-R wszyscy pacjenci → SEC 150 i SEC 300</b>																											
SPIRIT-H2H	IXE 80 Q4W	80 80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-
	IXE 80 Q2W	160	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-	-	-	80	-
	ADA 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-
	ADA	40 40	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40
SPIRIT-P1	IXE 80 Q4W	80 80 PBO	-	PBO	-	80	-	PBO	-	80	-	PBO	-	80	-	-	-	80	-	PBO	-	80	-	PBO	-	80	-
<b>L kontynuacja leczenia bez zmian</b>																											
	IXE 80 Q2W	80 80 PBO	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-
<b>L kontynuacja leczenia bez zmian</b>																											
	ADA 40	40 40 PBO	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-	40	-
<b>L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → IXE Q2W i IXE Q4W</b>																											
	PBO	PBO PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-	PBO	-

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie	Grupa	Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach terapii [mg lub mg/kg m.c. dla IFX]																										
		0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	≥ 25.	
SPIRIT-P2		PBO															PBO											L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → IXE Q2W i IXE Q4W
	IXE 80 Q4W	80 80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	PBO		80	L kontynuacja leczenia bez zmian	
	IXE 80 Q2W	80 80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	L kontynuacja leczenia bez zmian	
	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	L chorzy z niewystarczającą odpowiedzią R → IXE Q2W i IXE Q4W	
ULTIMATE (D'Ago- stino 2021)	SEC 150	150 PBO	150 PBO		150 PBO	150 PBO							150 PBO						150 PBO						150	L wszyscy pacjenci z grupy PBO → SEC 150/300		
	SEC 300 (2×1,0 ml)	300	300		300	300							300						300						300			
	PBO (2×1,0 ml)	PBO	PBO		PBO	PBO							PBO						150/ 300						150/ 300		150/ 300	
OPAL- BEYOND, OPAL- BROADEN	TOF 5													5 2 × dzień													L wszyscy pacjenci z grupy PBO → TOF 5 i TOF 10	
	PBO	PBO 2 × dzień																										

**Legenda:**

	podanie leku/PBO		okres podawania dawki nasycjącej		okres podawania dawki podtrzymującej		ocena głównego punktu końcowego oraz okres odcięcia danych		okres odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim		wskazuje tydzień, po którym możliwa była zmiana interwencji
---	------------------	---	----------------------------------	---	--------------------------------------	---	--	---	---	---	---

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



|| dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim |

R randomizacja;

1 w badaniu *EXCEED* ocena głównego punktu końcowego prowadzona była w 52 tyg.;

^ w grupie ETA 25 etanercept podawany jest dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg (łącznie 50 mg w tygodniu).

Tremfya® (guselkumab)

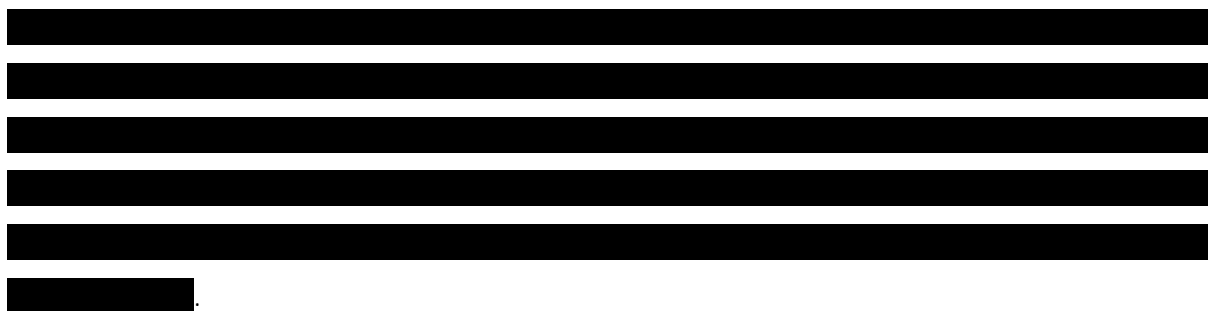
w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Leczenie dodatkowe można było stosować w określonych przypadkach: w przypadku stwierdzenia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, a także jako kontynuację uprzednio stosowanego leczenia (w stabilnej dawce przed i w trakcie badania).

### 6.3 Skuteczność kliniczna – analiza z korektą ACEEE (*analysis correcting for early escape error*)

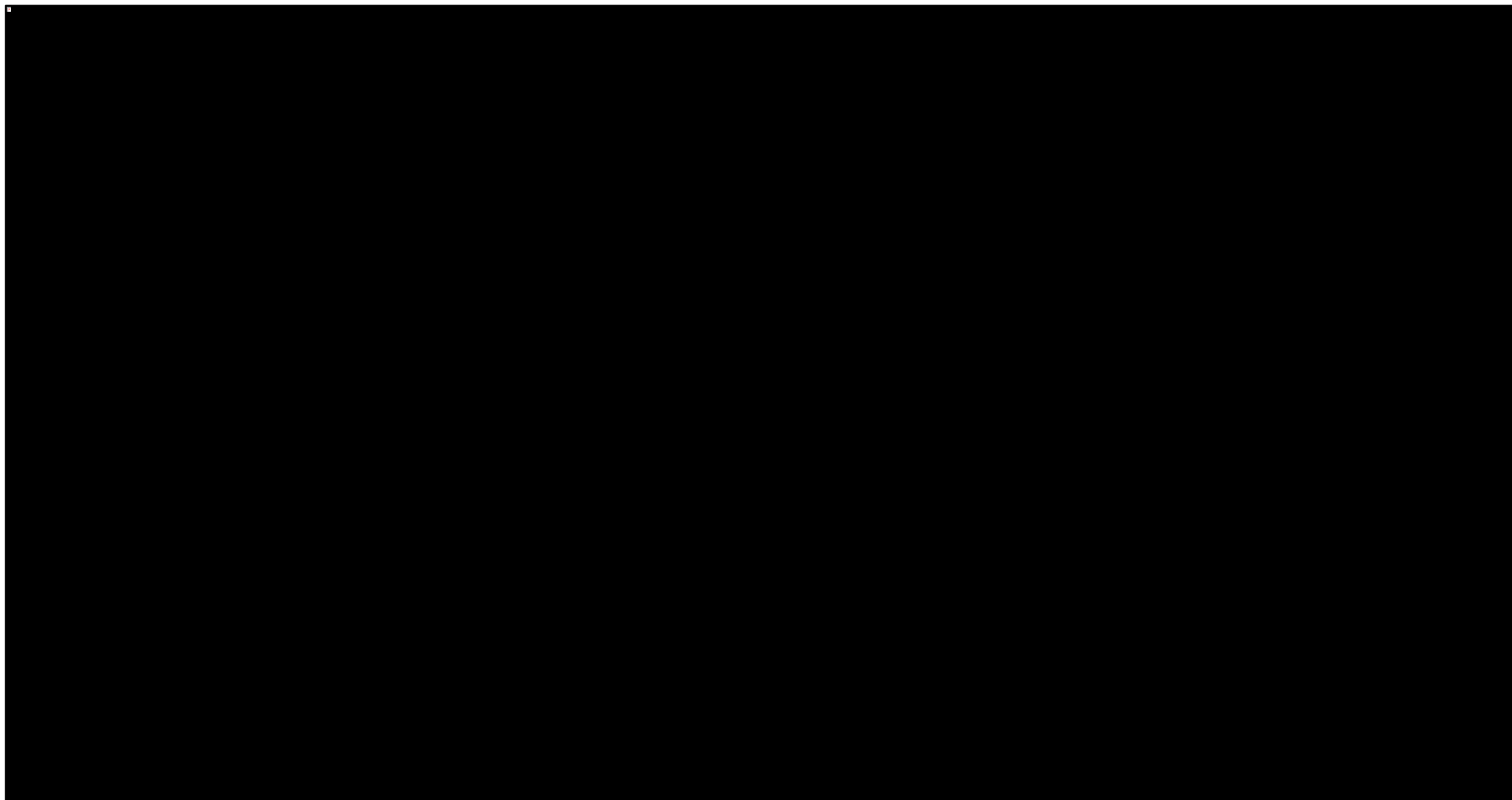
#### 6.3.1 Odpowiedź według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*)

##### 6.3.1.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy





Wykres 115. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – odpowiedź wg kryteriów *American College of Rheumatology* (ACR).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.1.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali określoną poprawę według kryteriów ACR (poprawa o 20%, 50% oraz 70% w stosunku do wartości wyjściowych). Dane te zostały następnie wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi wg ACR.

		Tremfya® (guselkumab)		Porównanie	
		N	%	N	%
20%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
50%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
70%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
20%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
50%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
70%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
20%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
50%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
70%	■	■	■	■	■
		■	■	■	■

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

### 6.3.1.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

---

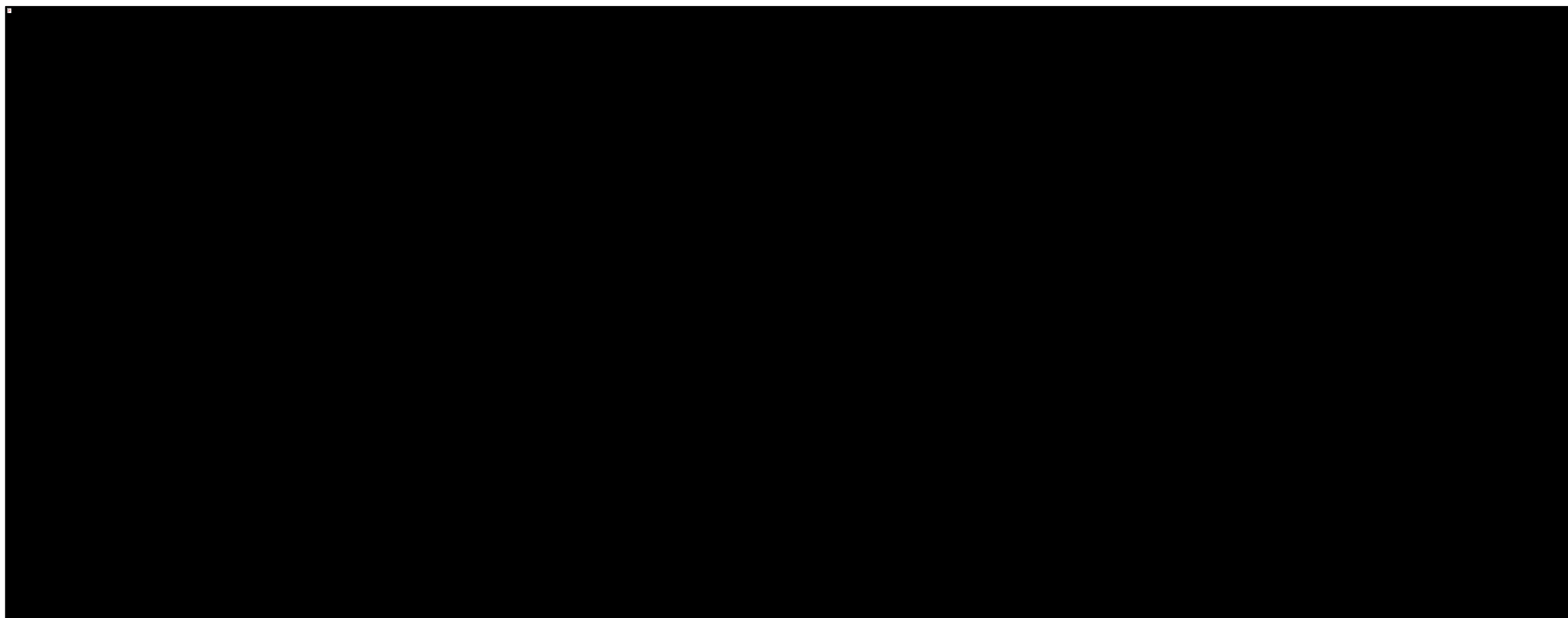


### 6.3.1.3.1 ACR20

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

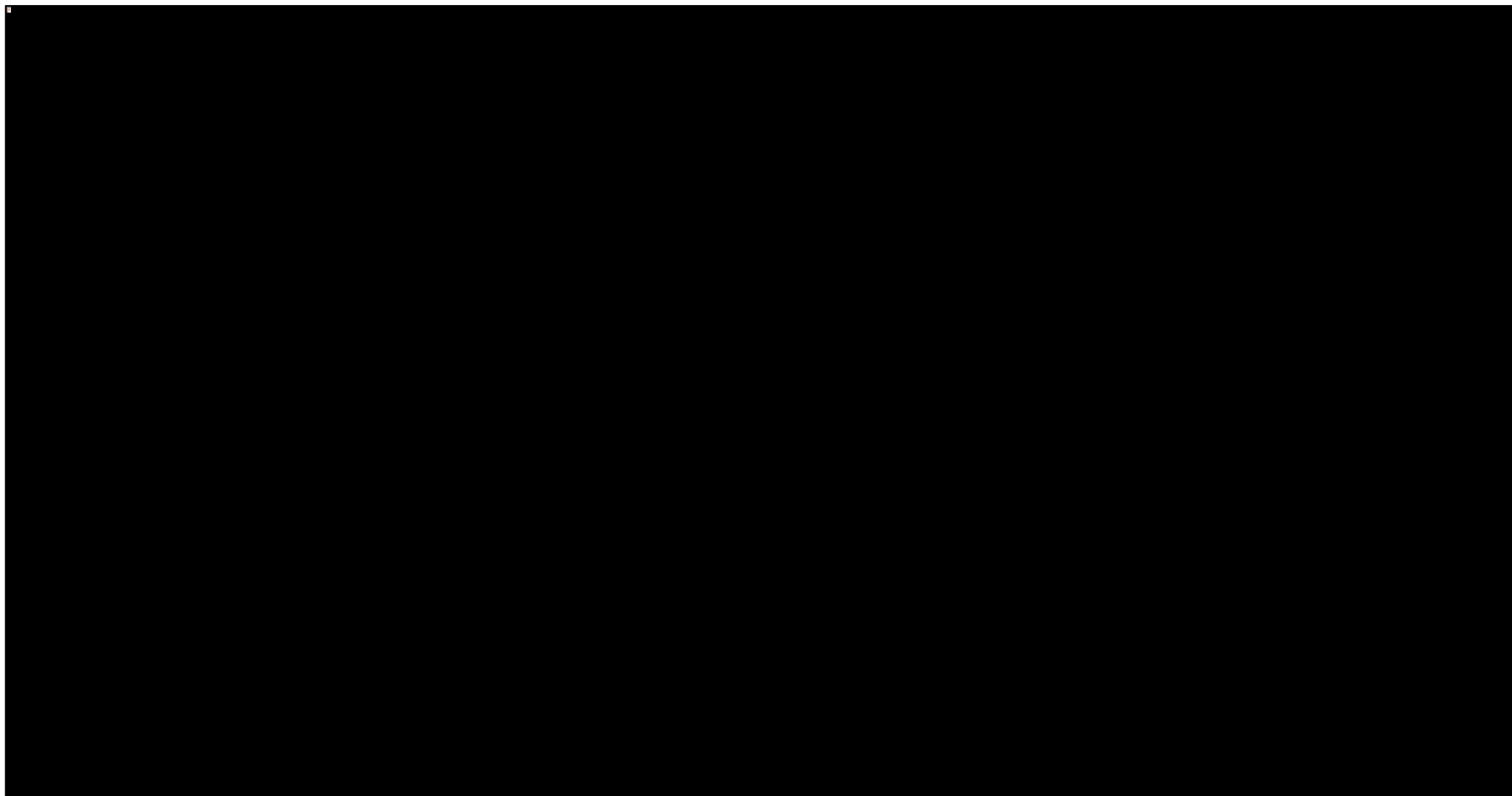
Wykres 116. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR20 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

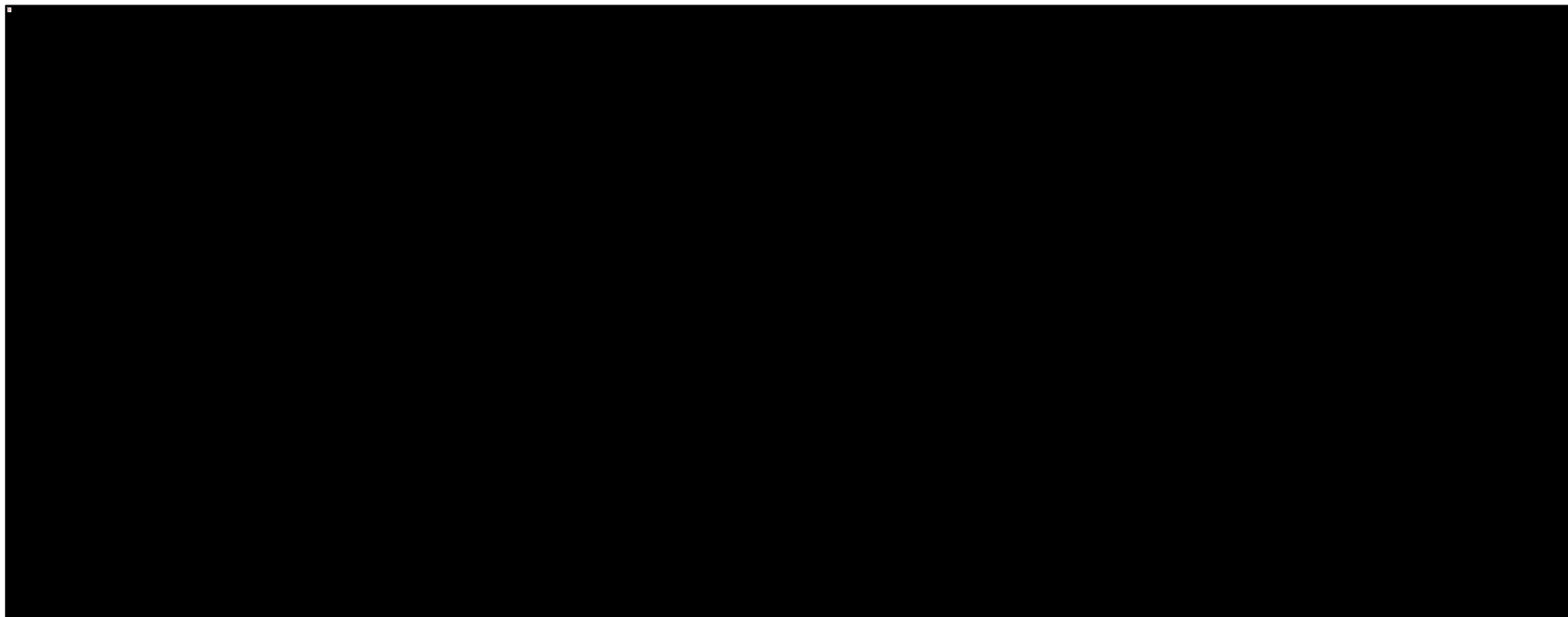
Wykres 117. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR20) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 118. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.

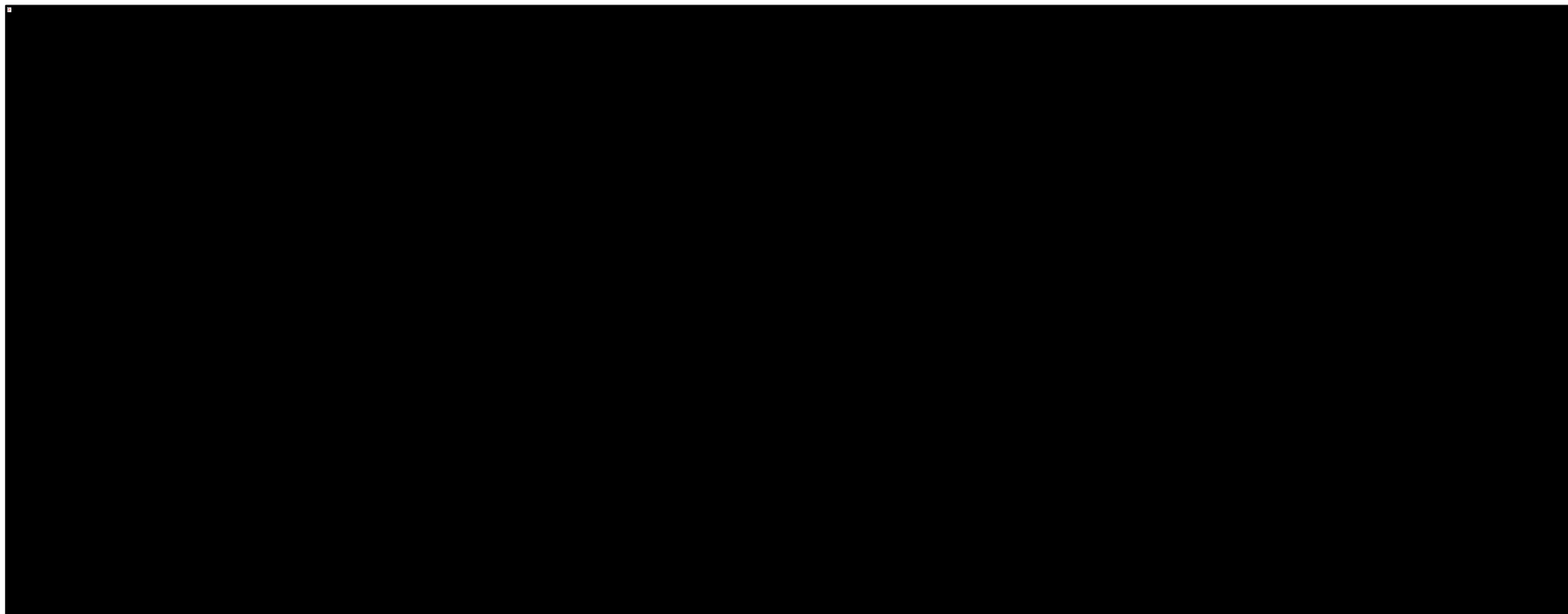


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

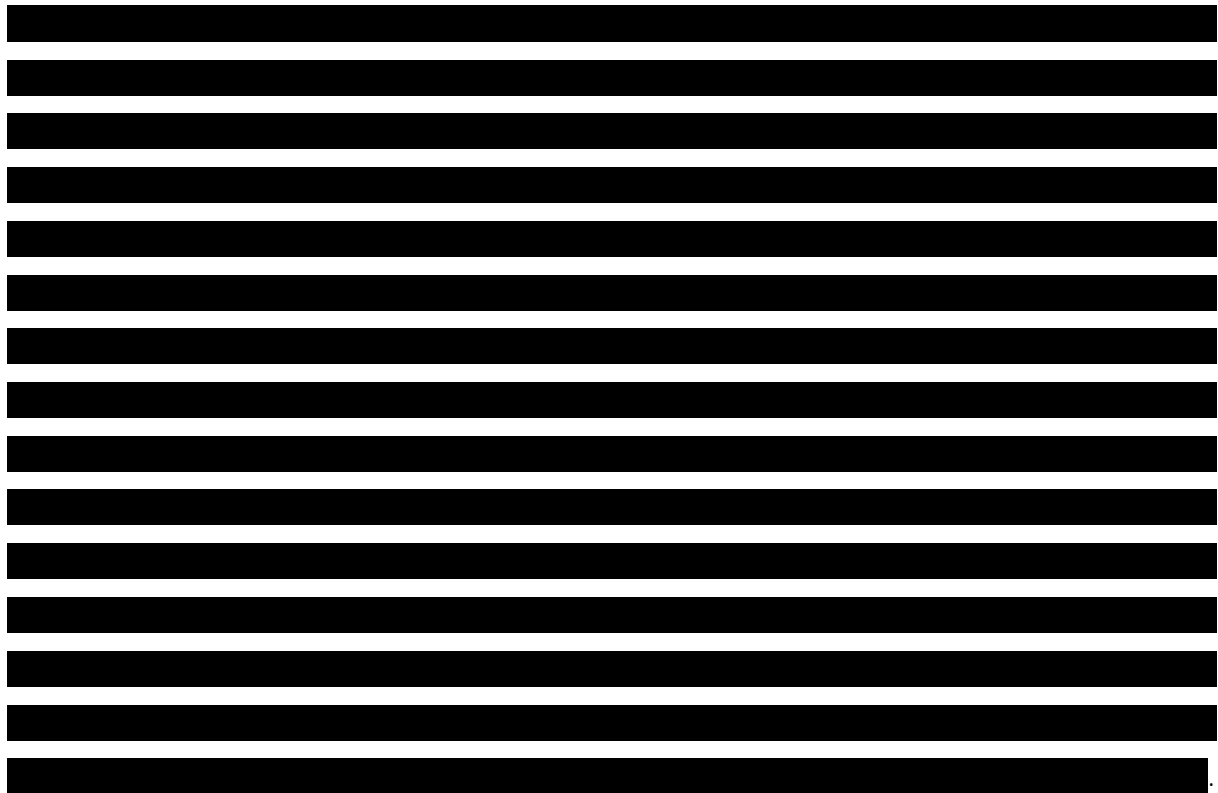


Wykres 119. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

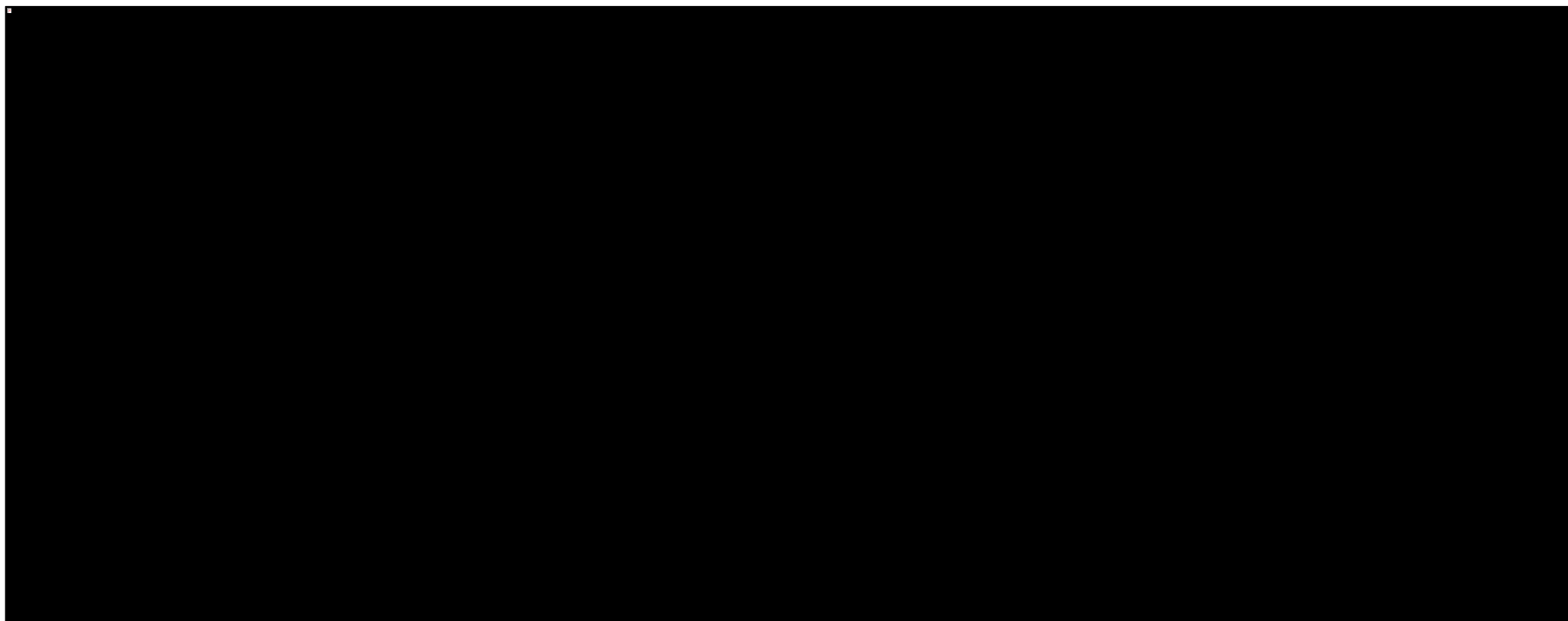


#### 6.3.1.3.2 ACR50

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

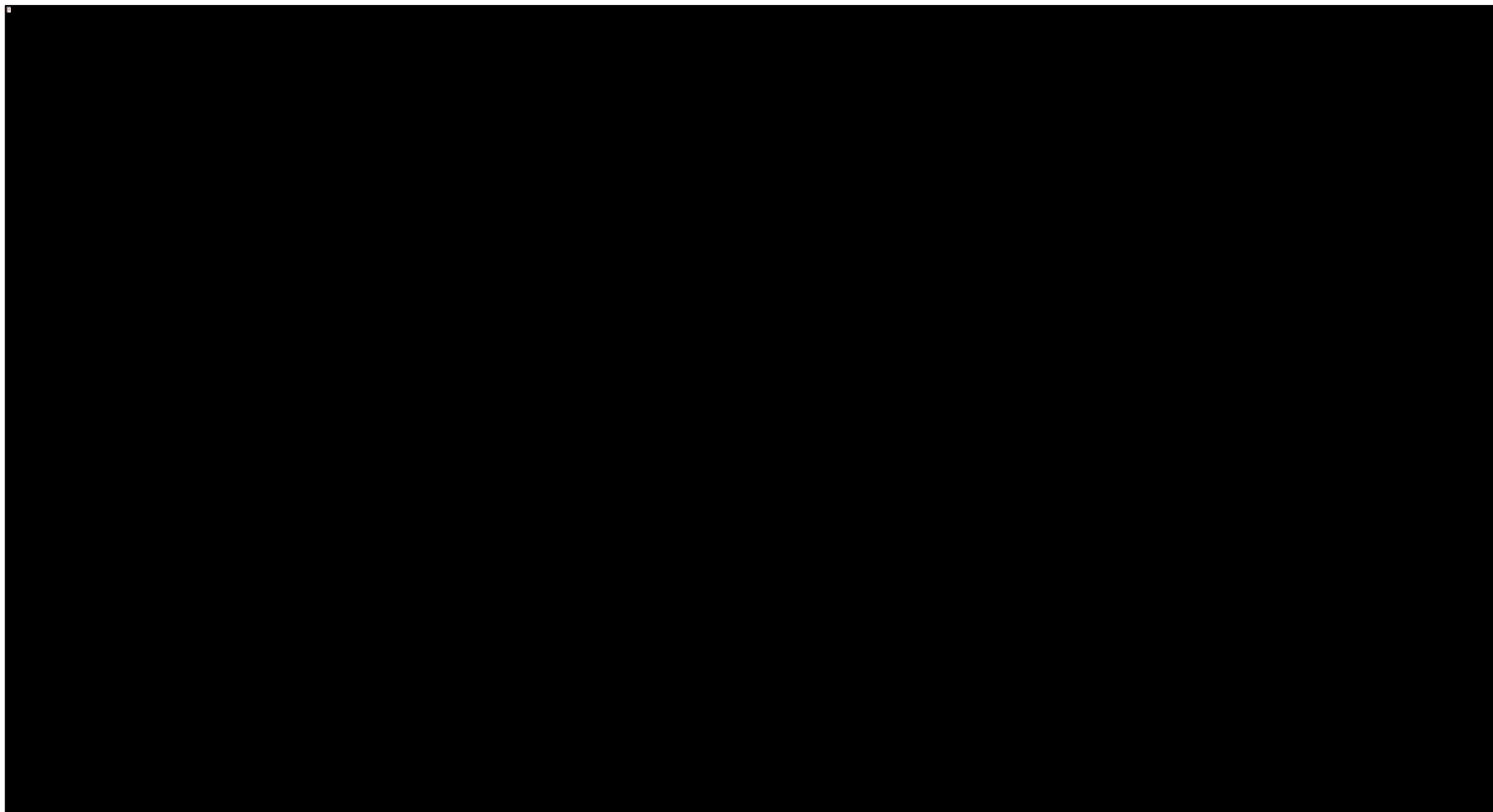
Wykres 120. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR50 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

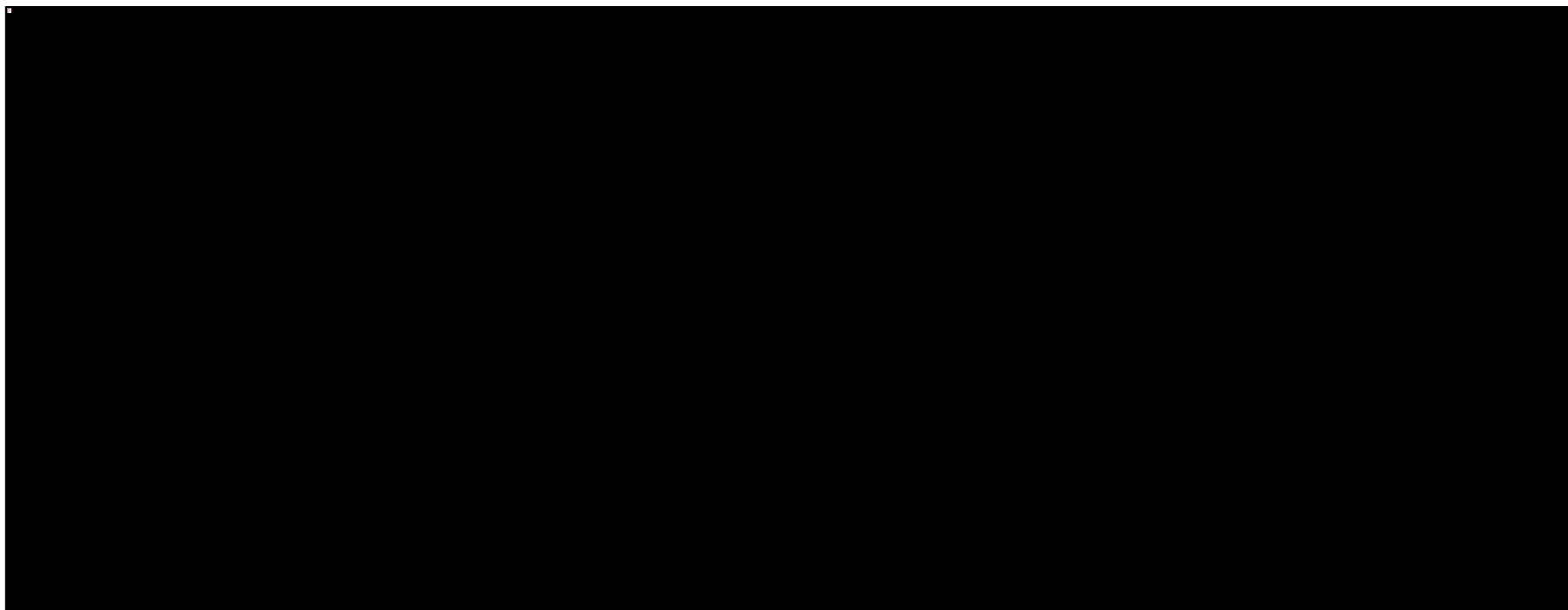
Wykres 121. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR50) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

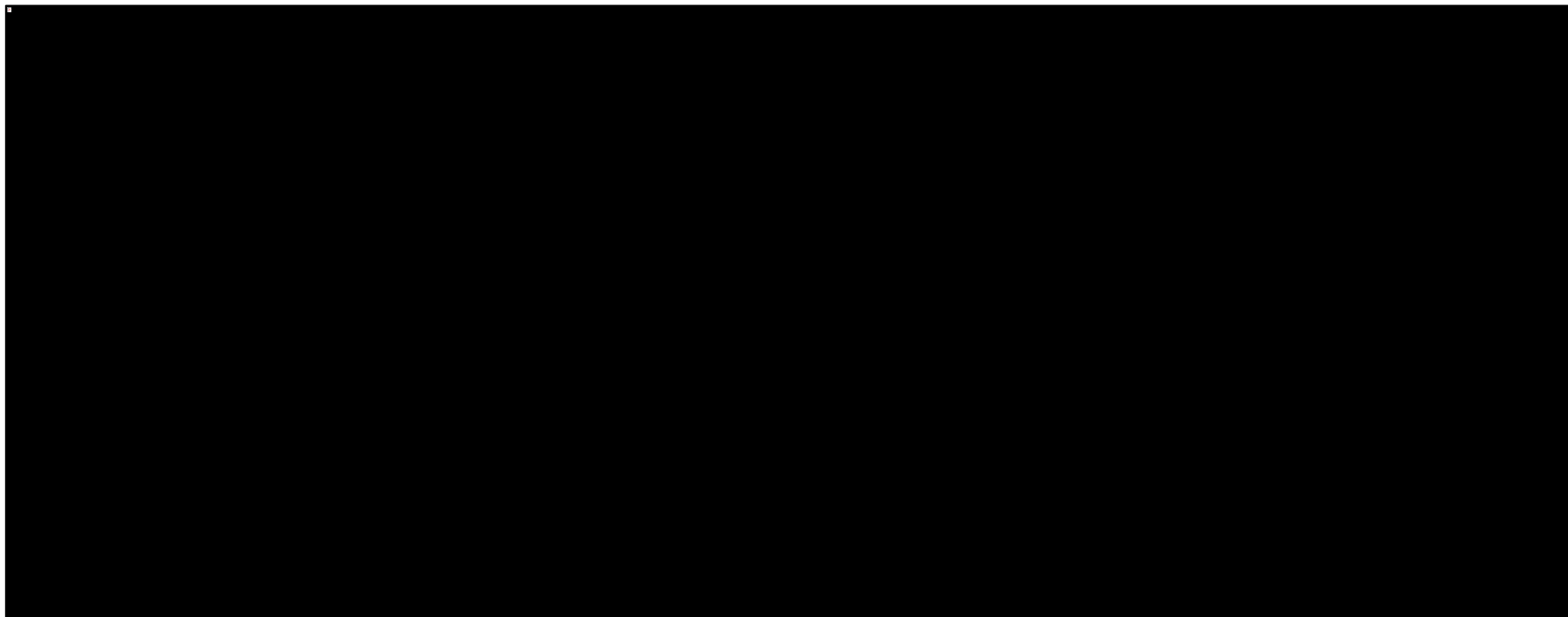
Wykres 122. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

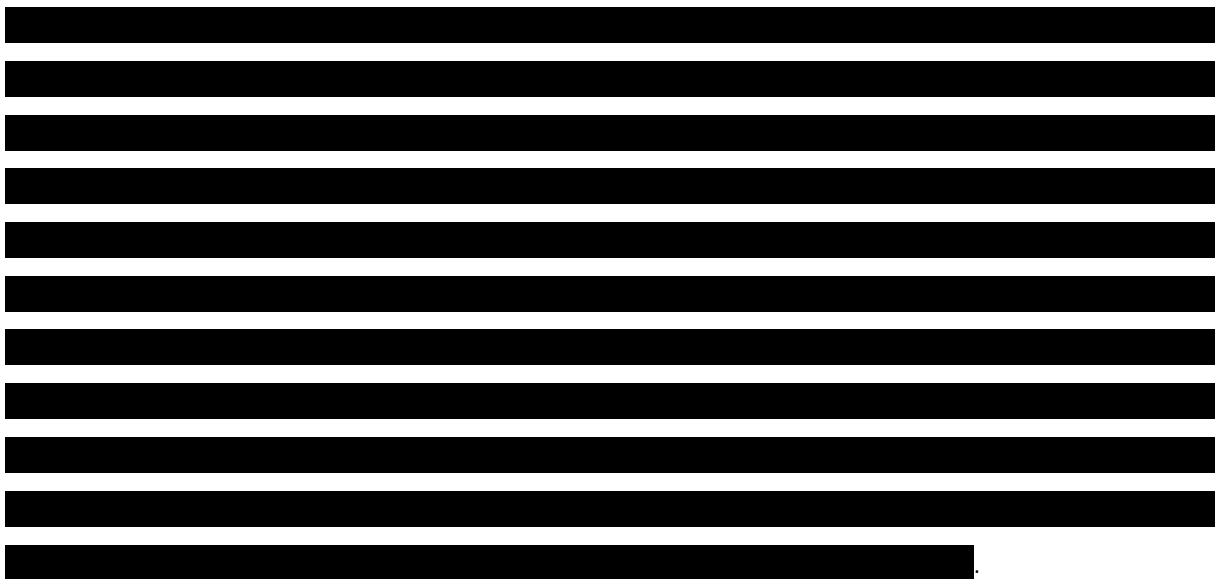
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 123. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

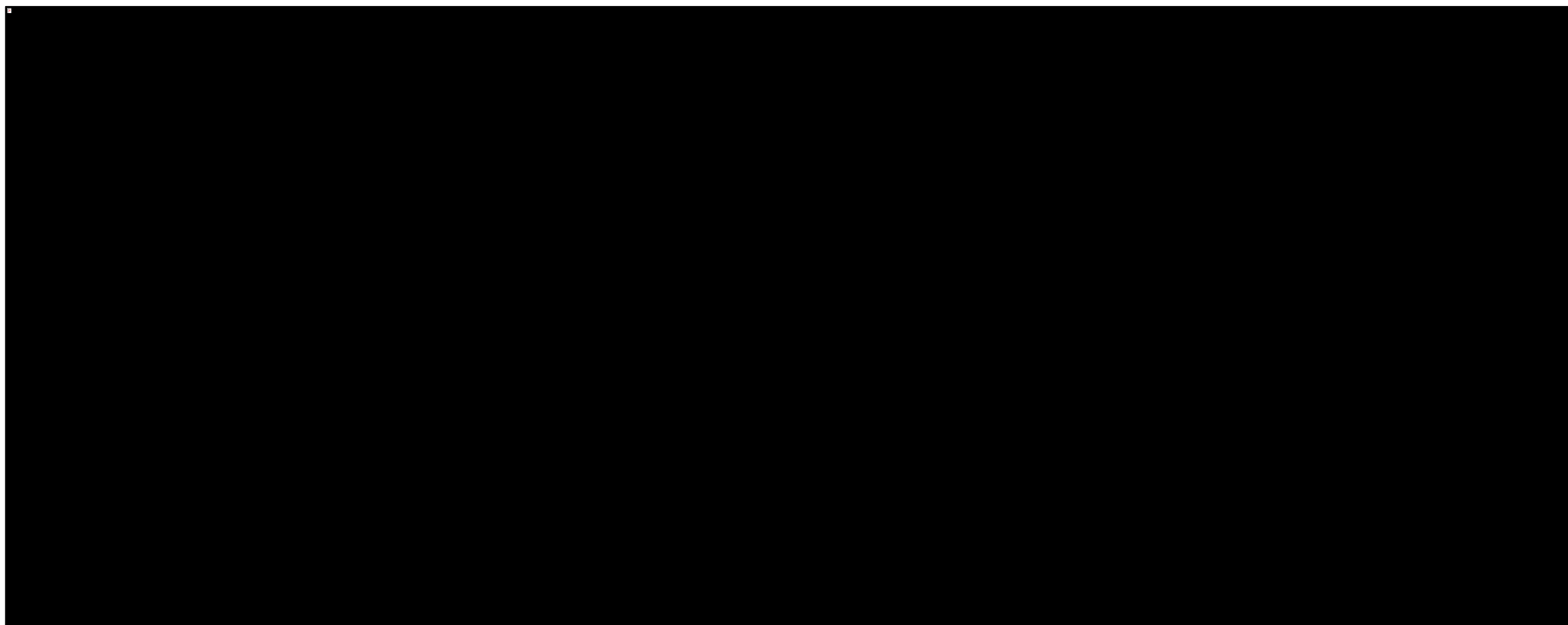


### 6.3.1.3.3 ACR70

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 124. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR70 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.

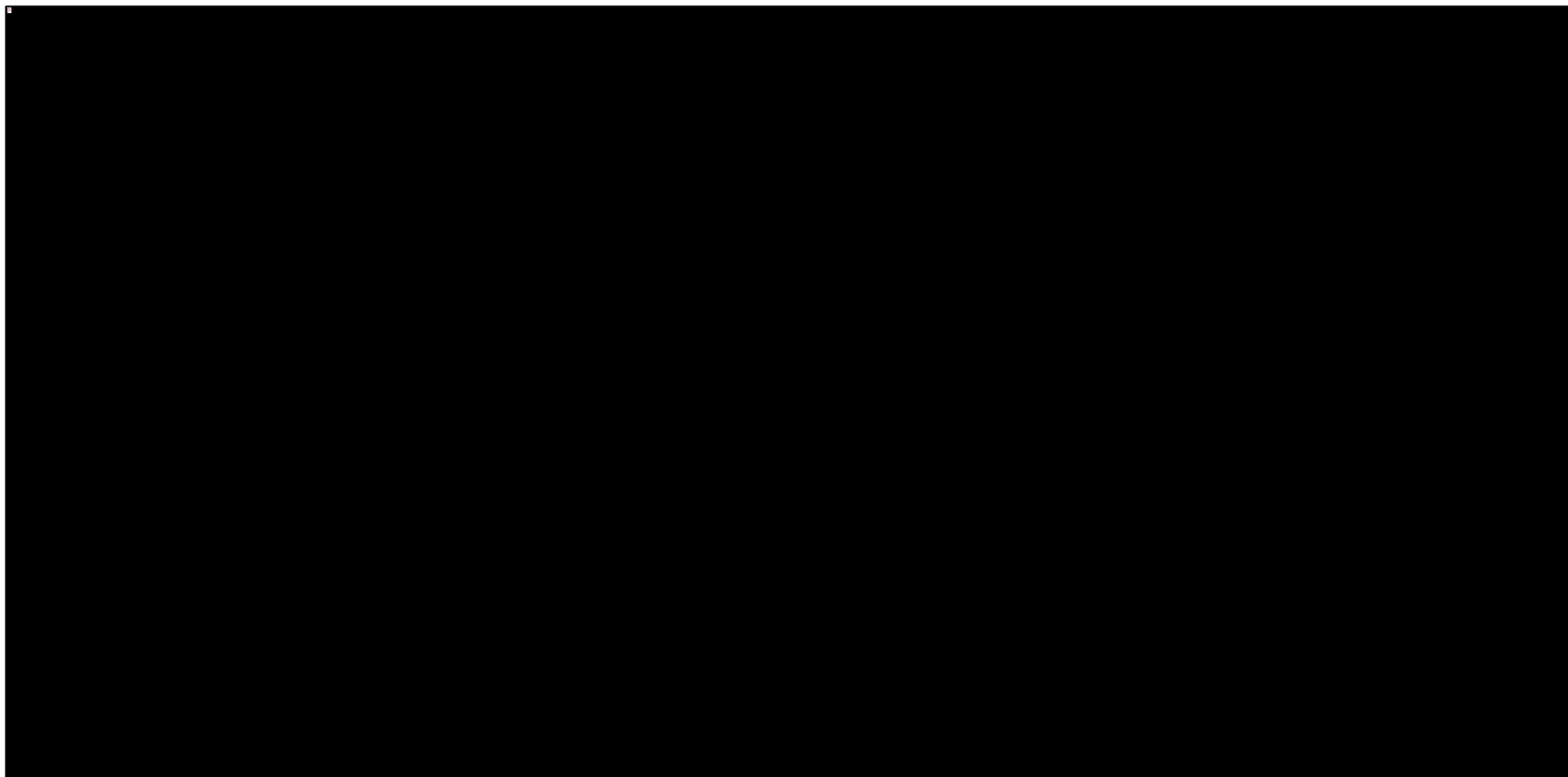


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



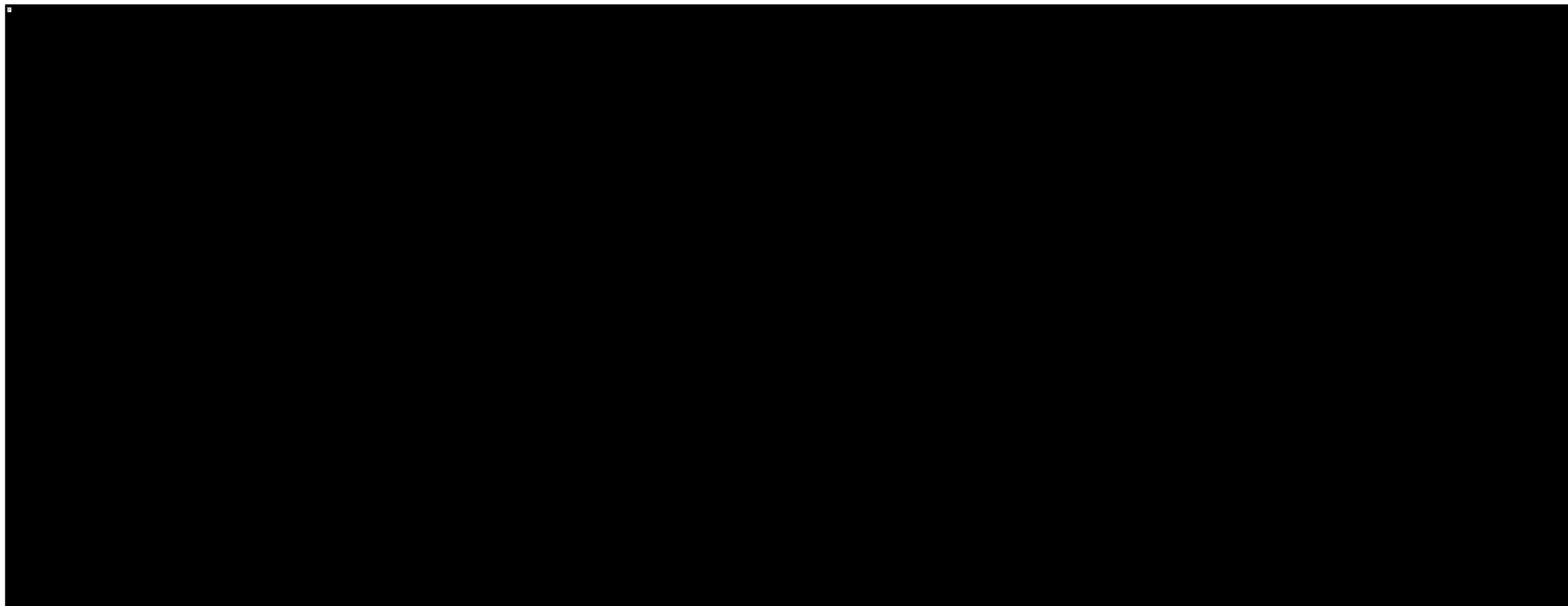
Wykres 125. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR70) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

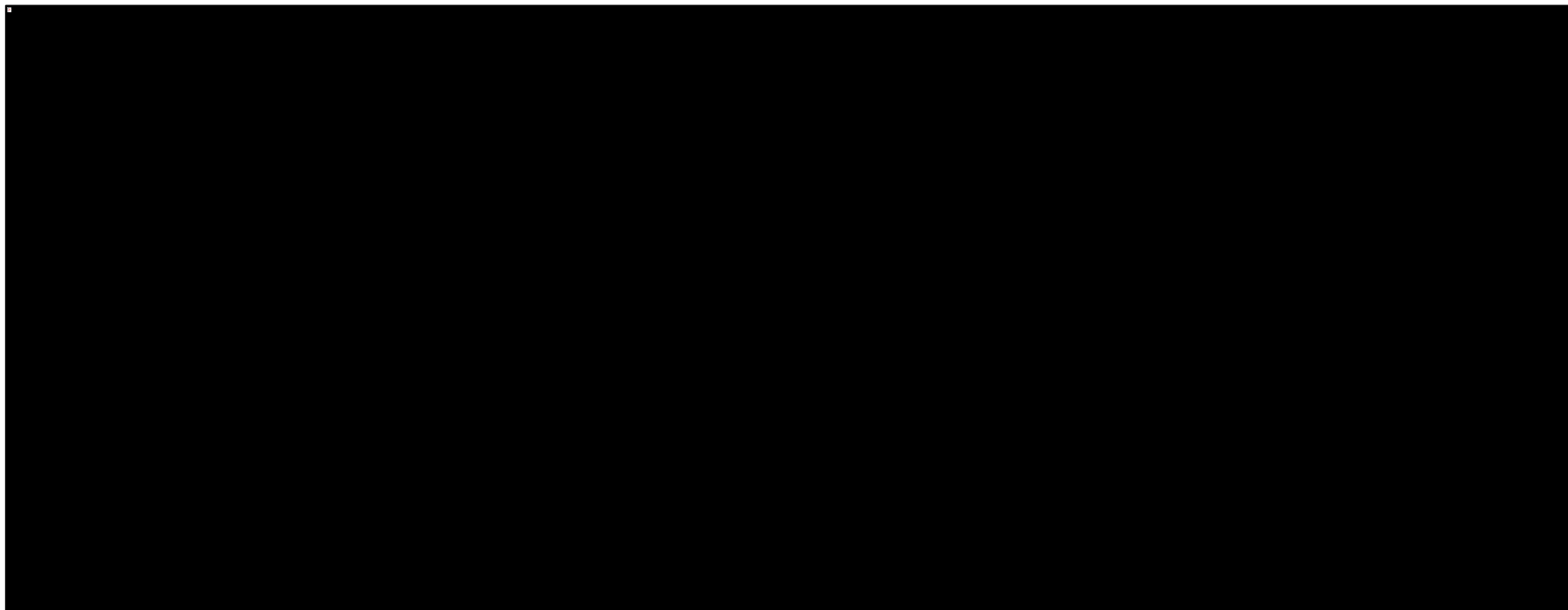
Wykres 126. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 127. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[REDACTED]

#### 6.3.1.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

[REDACTED]

Tabela 100. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych.

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

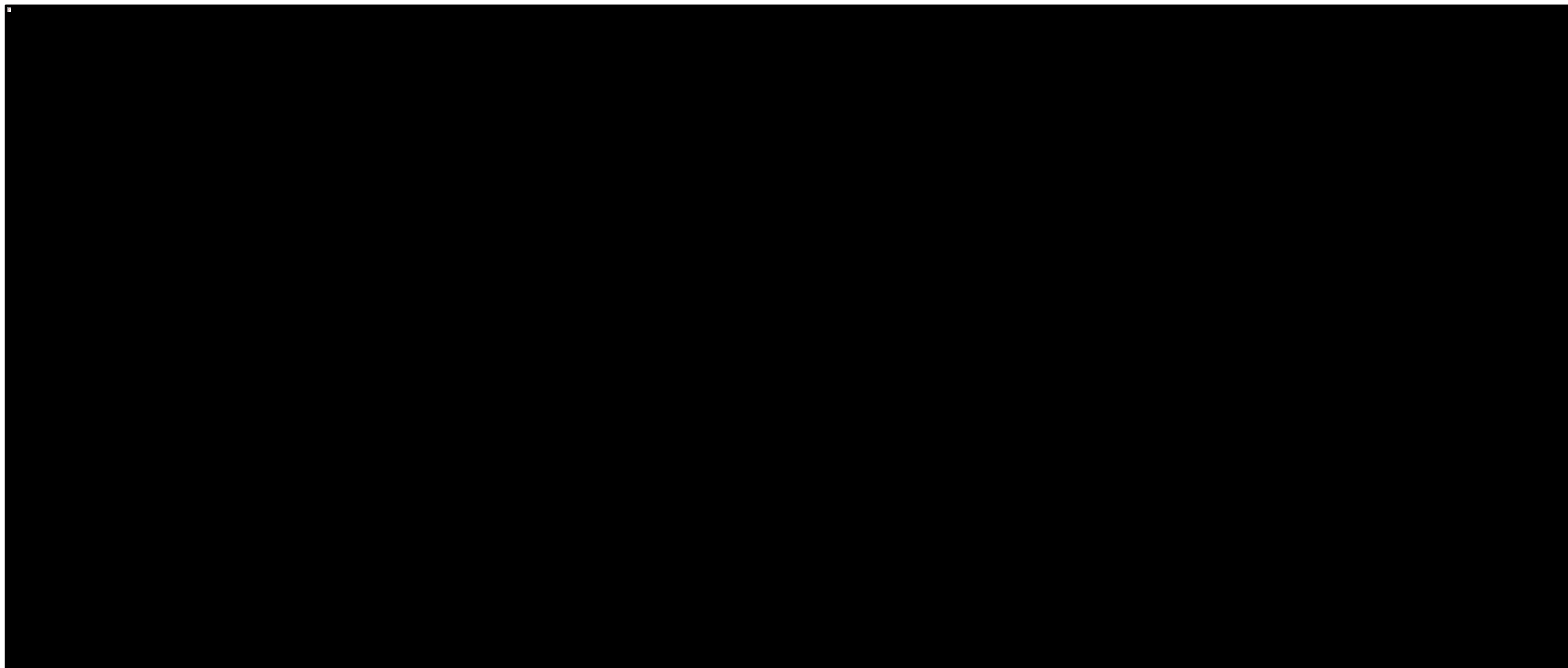
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

### 6.3.1.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 6.3.1.5.1 ACR20 – co najmniej 20% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki porównania pośredniego dla każdego z możliwych porównań uwzględnionych interwencji. Wynik w danej komórce oznacza porównanie interwencji z określonej kolumny z interwencją w określonym wierszu. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono kolorem różowym, a interwencje uszeregowano według ich rankingu efektywności. Dane przedstawiono w postaci wielkości efektu względnego (korzyść względna), wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Wykres 128. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR20.



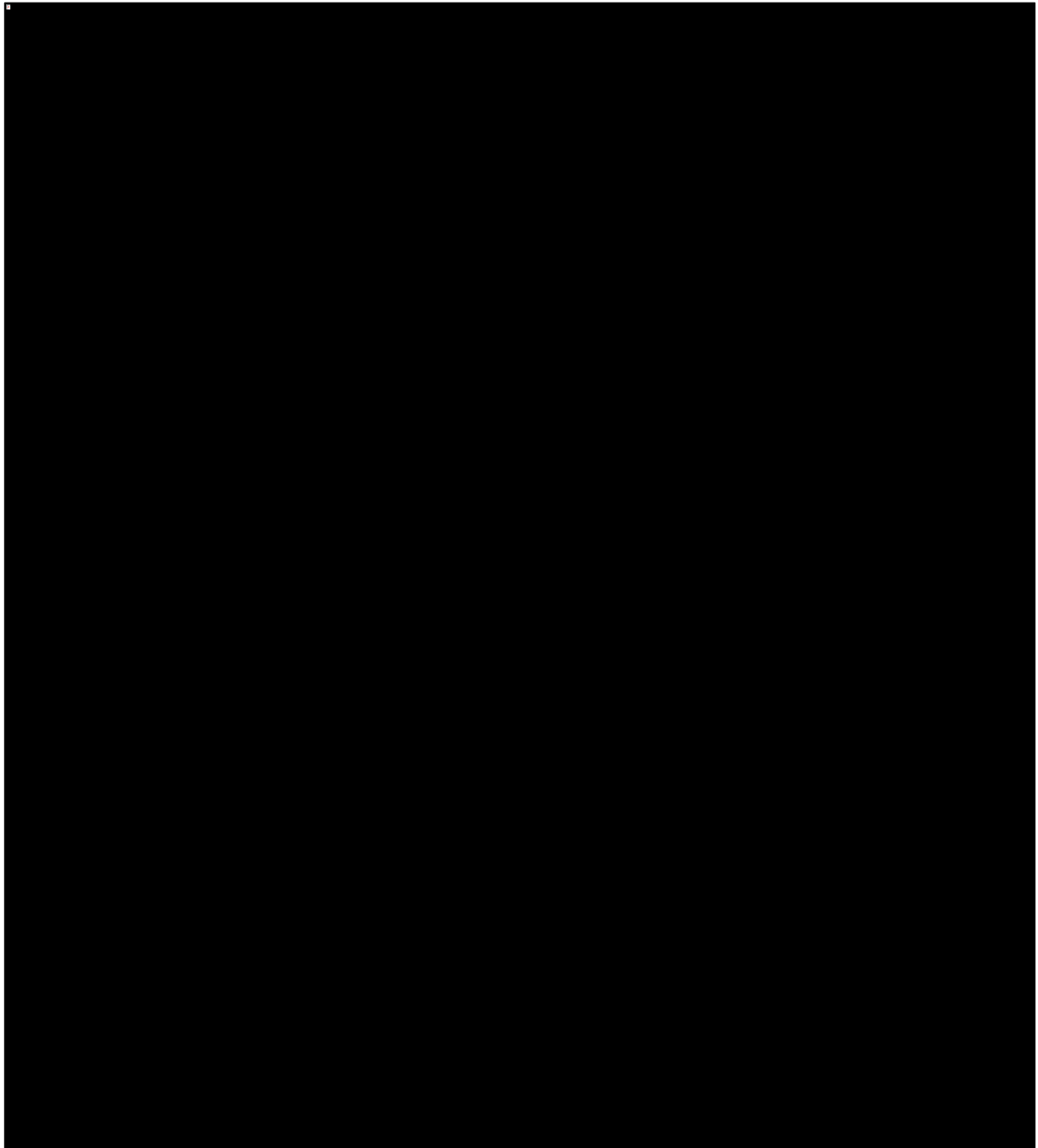
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki porównania guselkumabu w schemacie dawkowania co 8 tygodni (interwencja oceniana w ramach niniejszego raportu) ze wszystkimi aktywnymi komparatorami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego, w podziale na klasy poszczególnych leków.

Wykres 129. Korzyść względna wystąpienia ACR20, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tremfya® (guselkumab)**

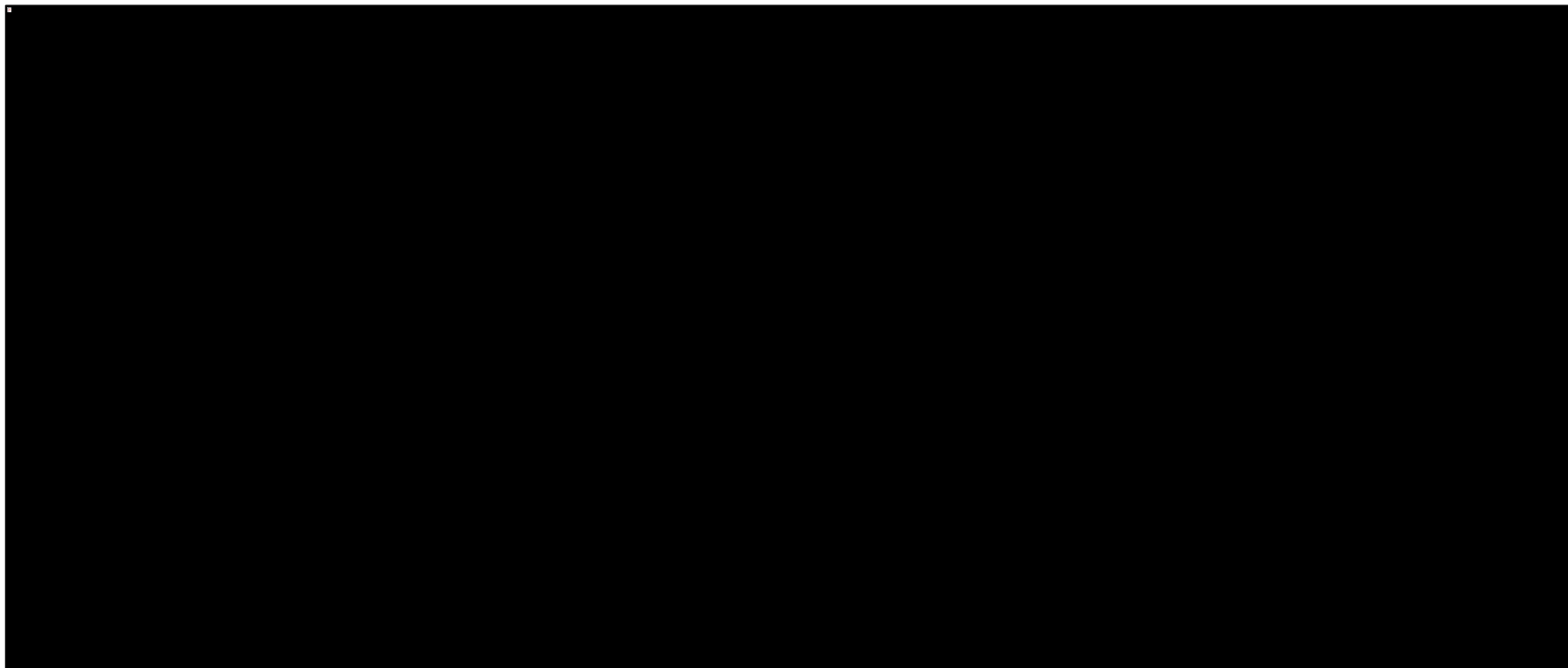
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.3.1.5.2 ACR50 – co najmniej 50% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

W tabeli poniżej zebrano wyniki korzyści względnej (RB) uzyskania poprawy ACR50, prezentując porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego. Dane przedstawiono w postaci wartości RB oraz 95% przedziału wiarygodności (CrI), dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu. Różowym kolorem wyróżniono wynik istotny statystycznie.

Wykres 130. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR50.



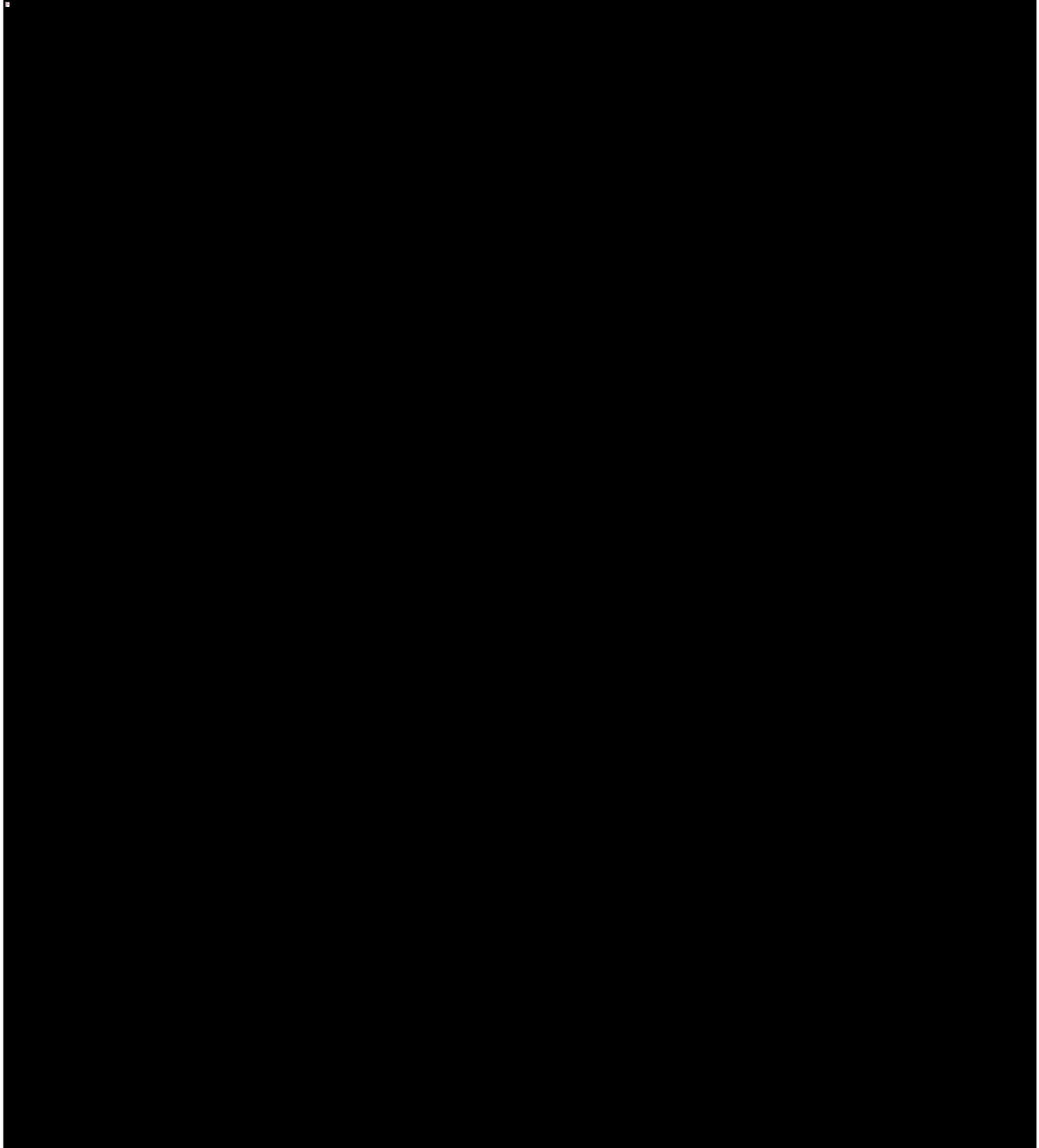
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania guselkumabu podawanego w dawce 100 mg co 8 tygodni z interwencjami stanowiącymi komparatory wybrane w niniejszej analizie.

Wykres 131. Korzyść względna wystąpienia ACR50, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



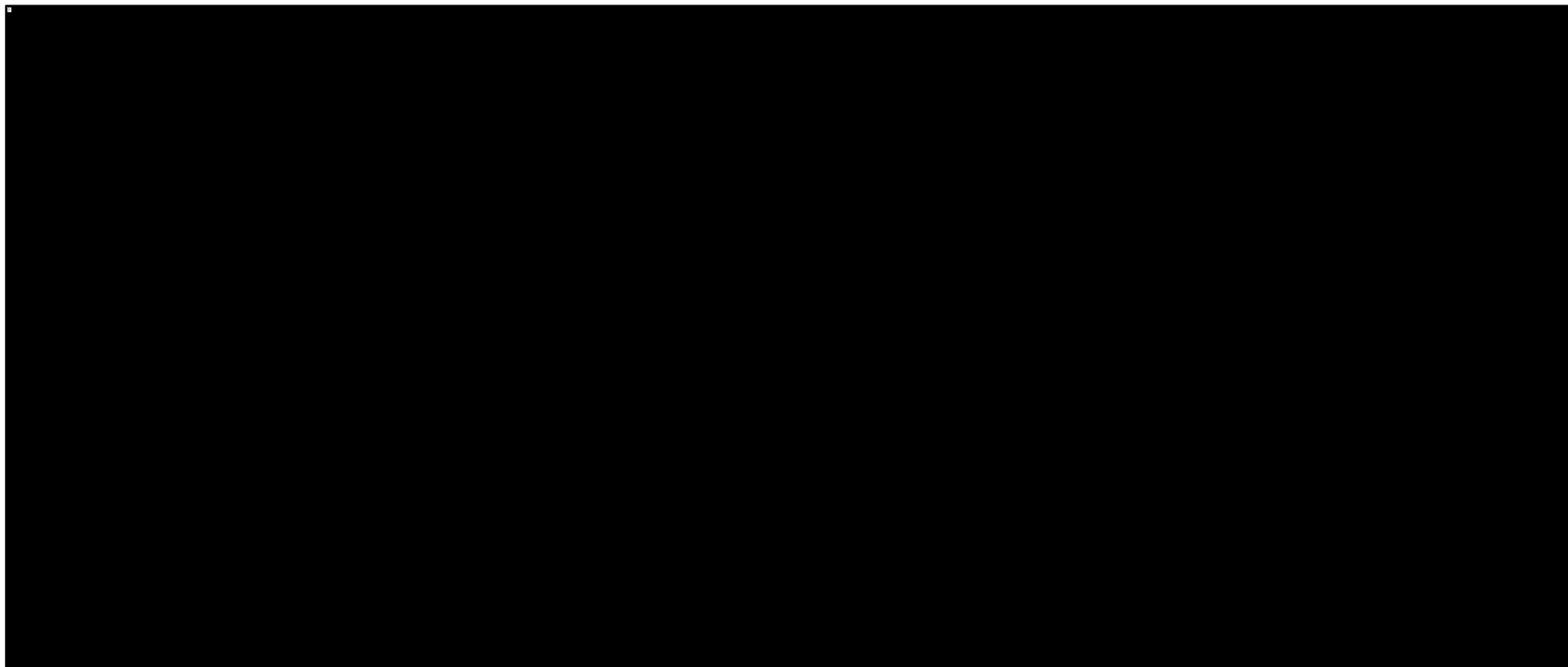
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.1.5.3 ACR70 – co najmniej 70% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

Informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy ACR70 podczas terapii lekami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. W komórkach tabeli umieszczono wynik oceny (korzyść względna) wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności (CrI), dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono różowym kolorem.

Wykres 132. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR70.



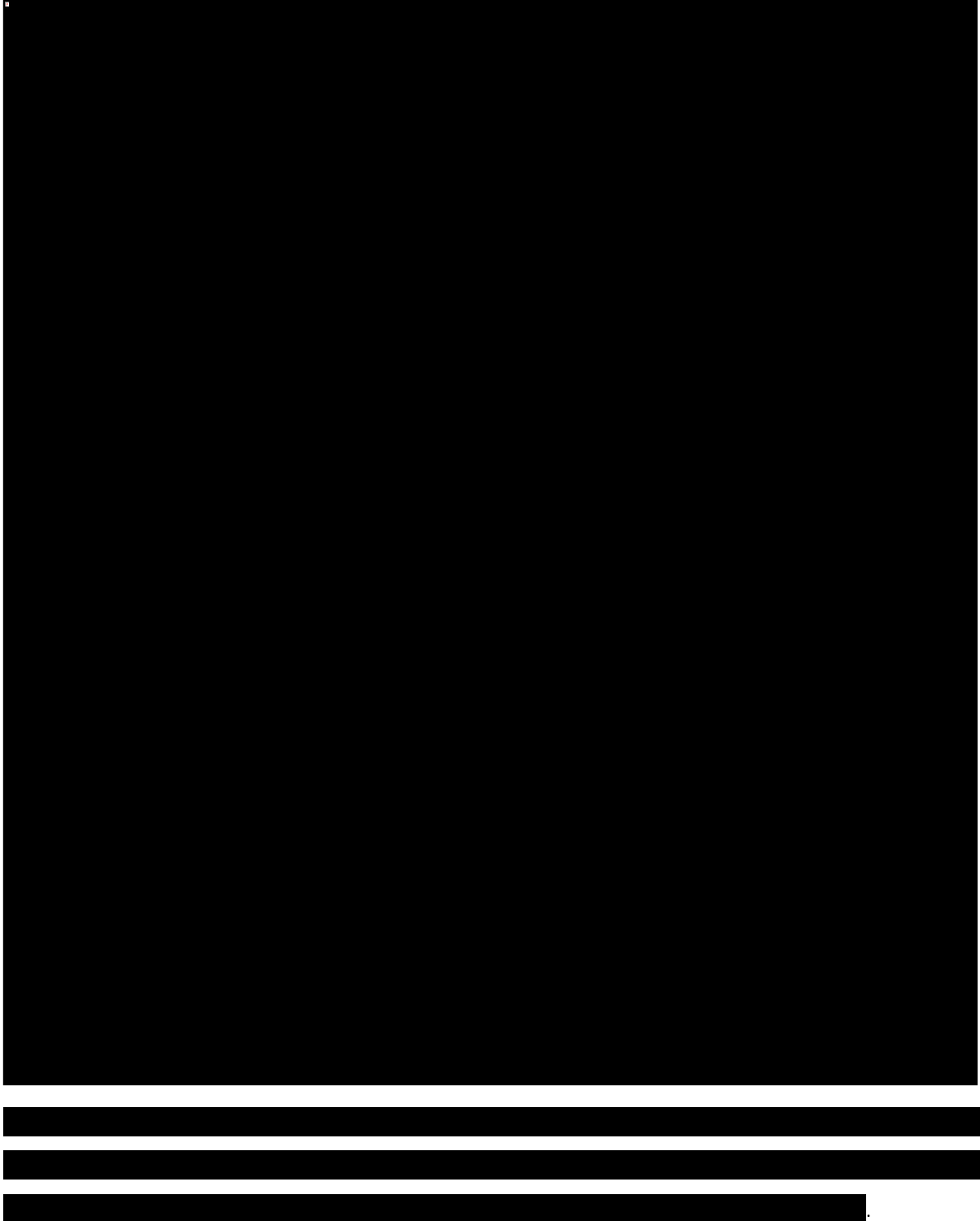
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej przedstawiono wynik porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanej co 8 tygodni (który stanowił interwencję ocenianą w niniejszej analizie) z komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

Wykres 133. Korzyść względna wystąpienia ACR70, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.3.1.5.4 Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR

W tabeli poniżej zamieszczono absolutne wartości prawdopodobieństwa uzyskania określonej poprawy według kryteriów ACR, uzyskane w wyniku porównania pośredniego dla każdej z interwencji uzyskanej w sieci.

Tabela 101. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR.

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

#### 6.3.1.5.5 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W ramach porównania pośredniego obliczono również ogólne prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku (odpowiedzi według ACR) po zastosowaniu guselkumabu, niż po zastosowaniu danego komparatora. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tremfya® (guselkumab)

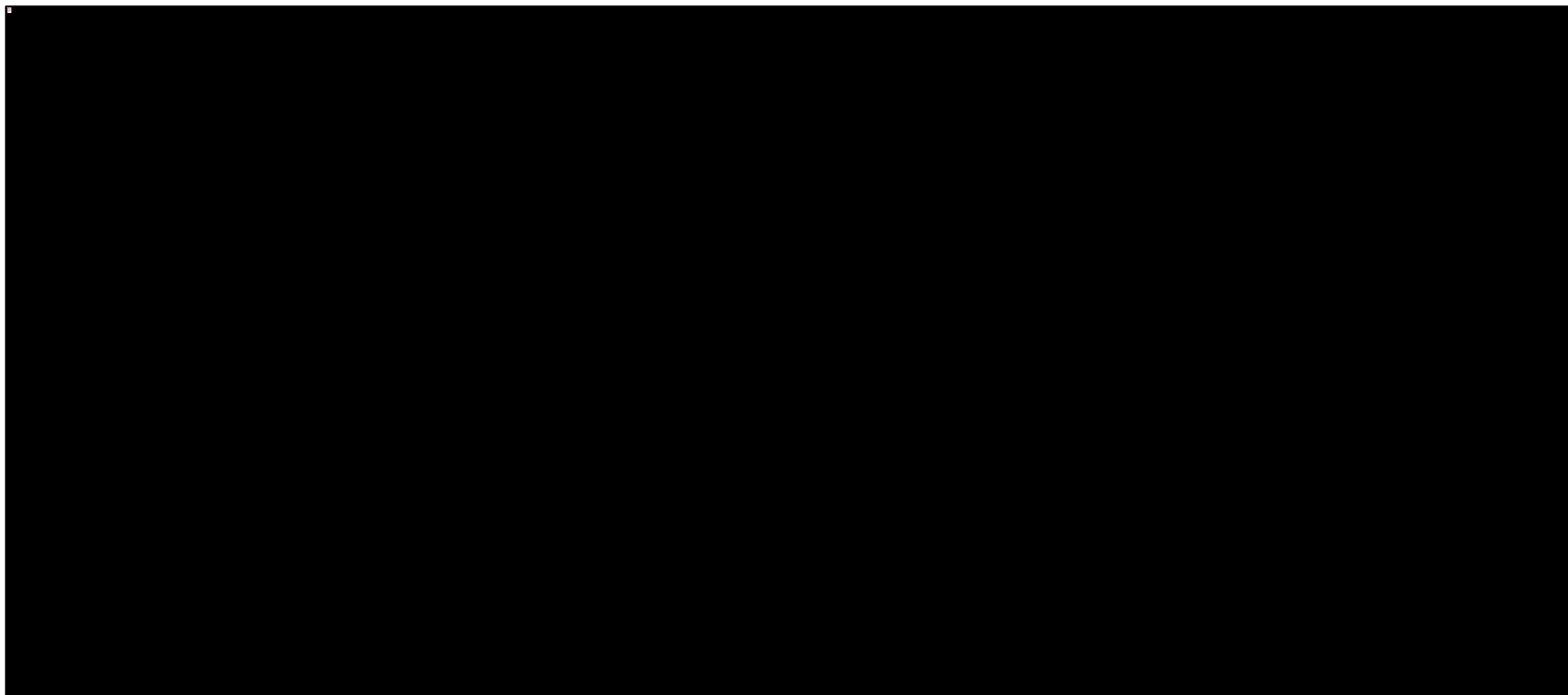
w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tabela 103. Zestawienie parametrów oceny dopasowania modelu do analizowanych danych dla analizy heterogeniczności sieci.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykres 134. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ACR.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



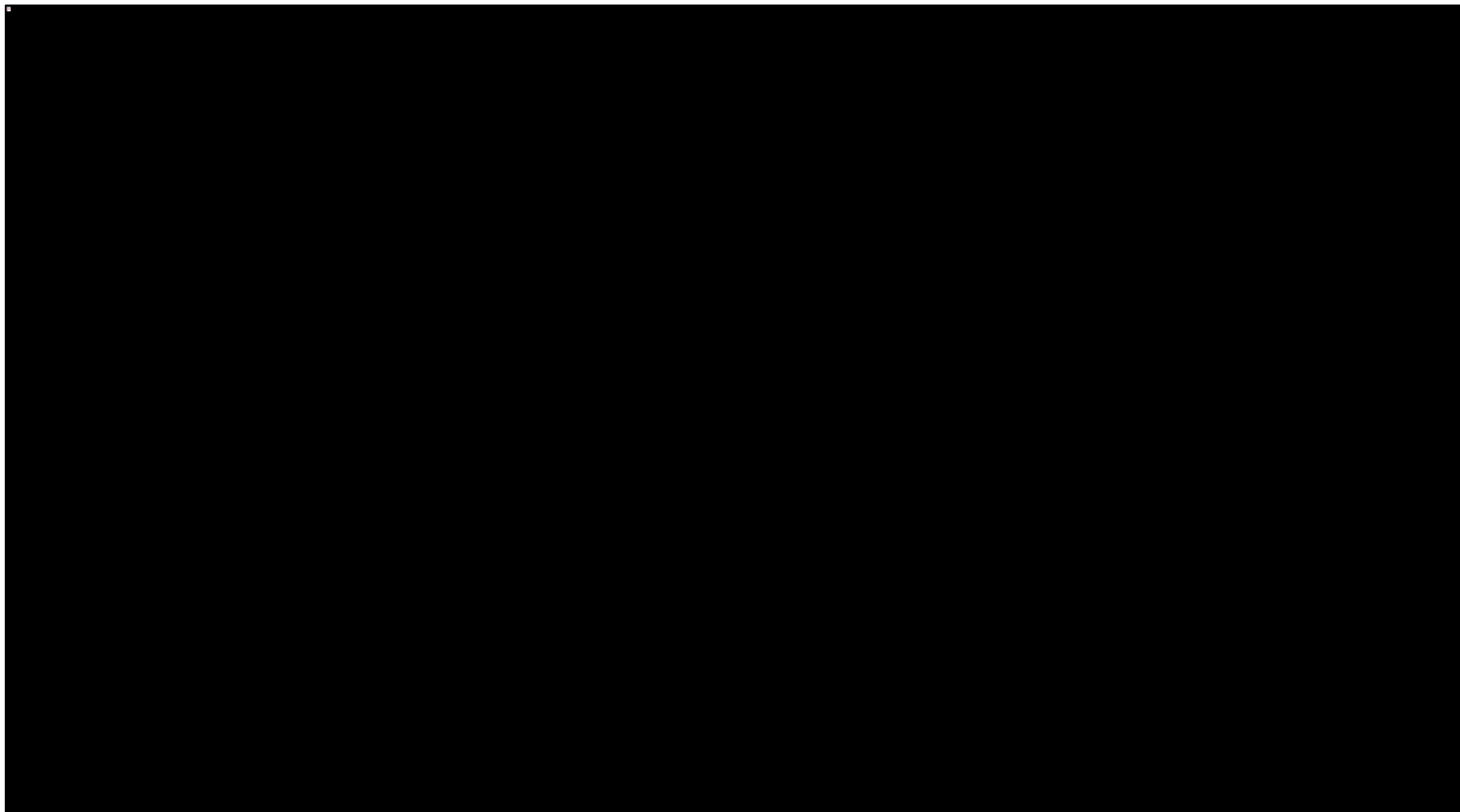
---

### 6.3.2 Odpowiedź według wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

#### 6.3.2.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 135. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa odpowiedzi wg PASI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.2.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W poniższej tabeli zebrano informacje odnośnie danych dotyczących oceny odpowiedzi według PASI w poszczególnych badaniach – liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali określoną poprawę według tych kryteriów (PASI75, 90 oraz 100).

Tabela 105. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny PASI.

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





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

### 6.3.2.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

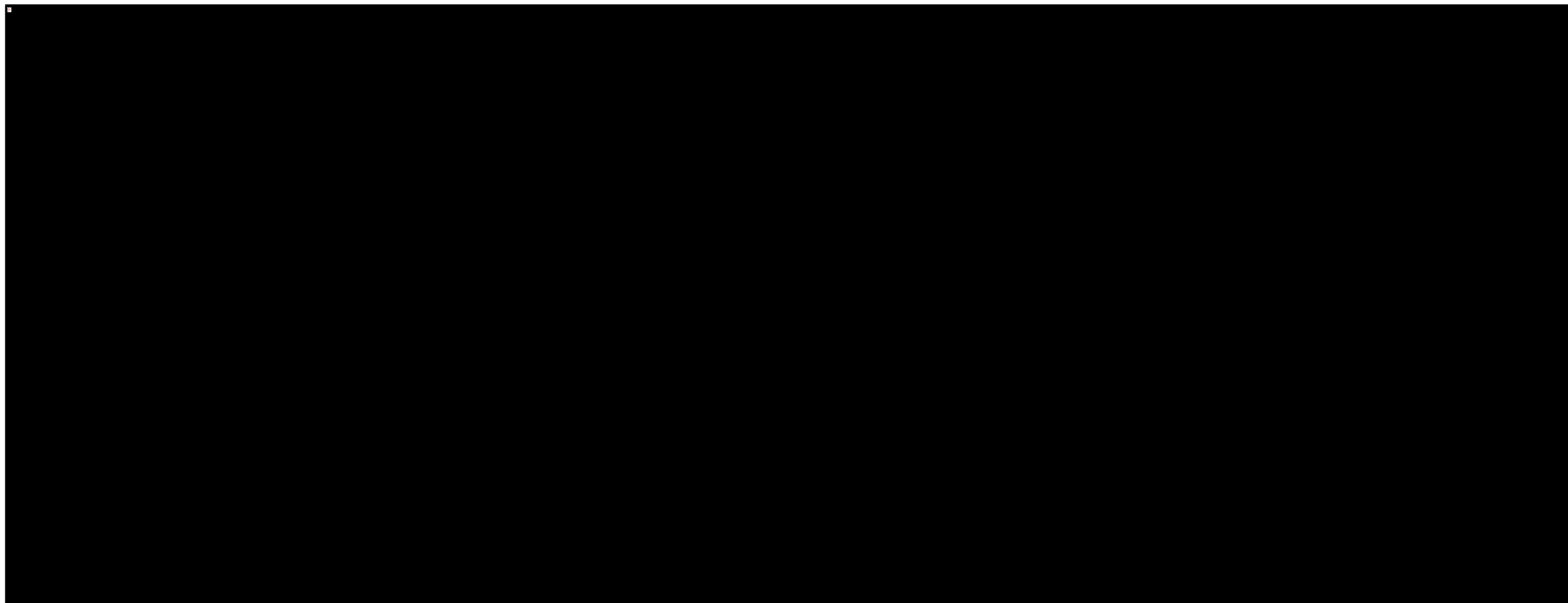
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 6.3.2.3.1 PASI75

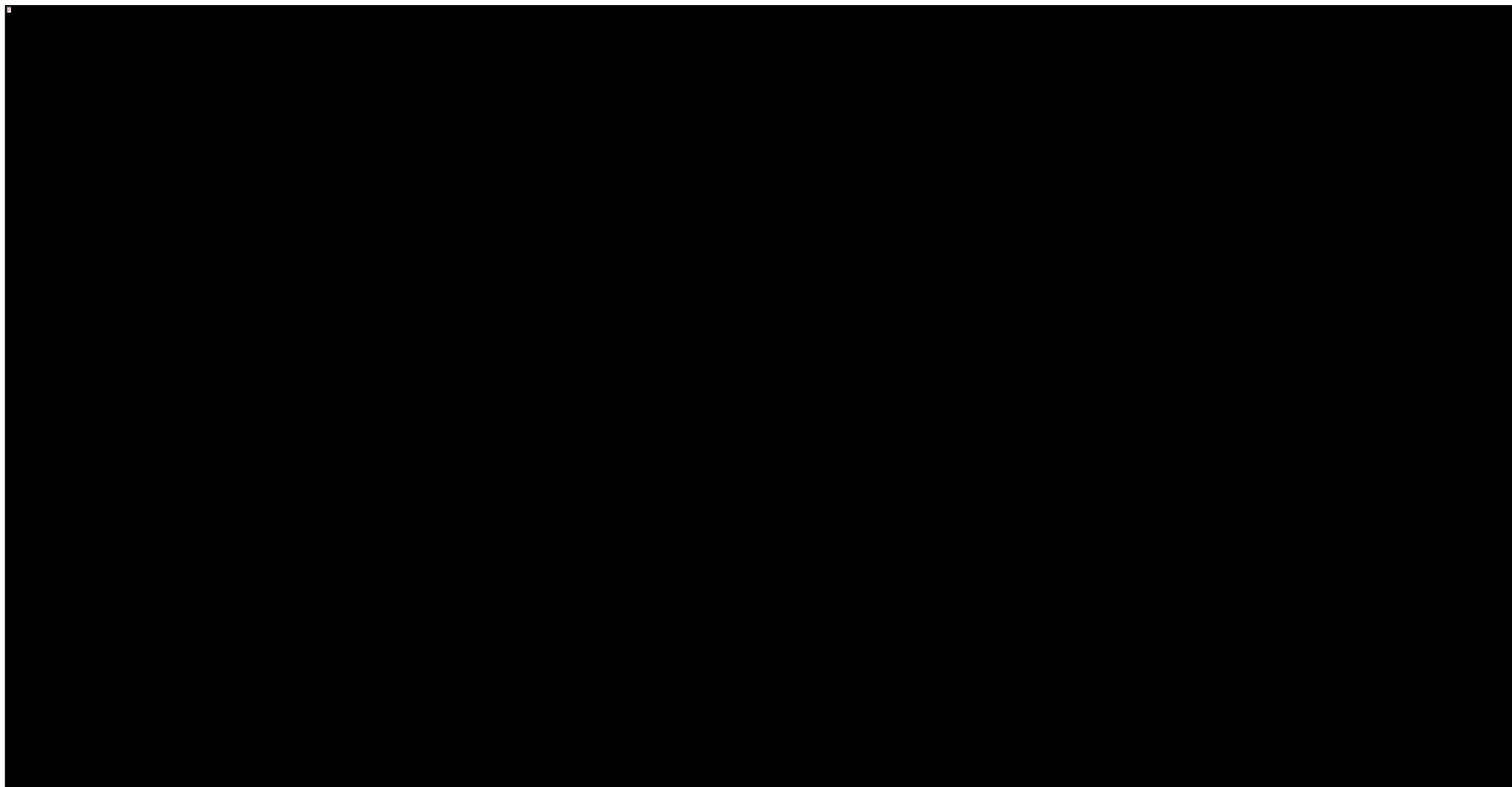
Wykres 136. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI75 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

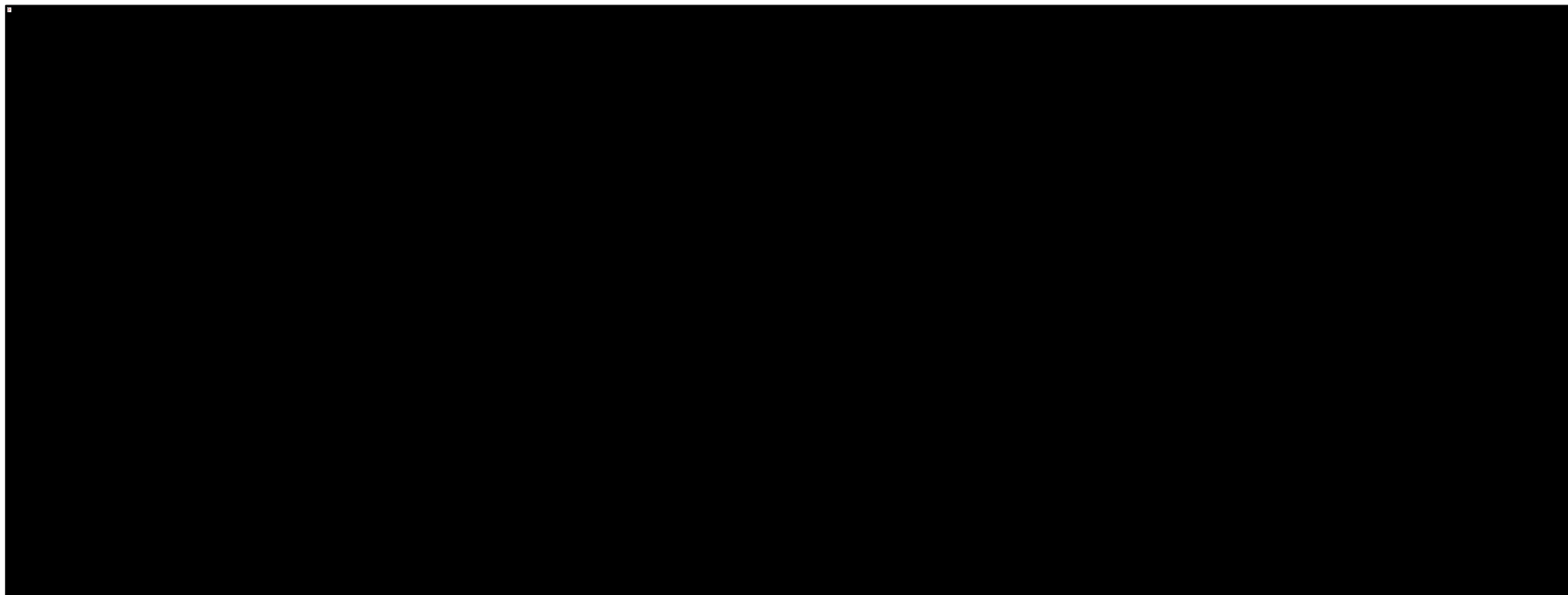
Wykres 137. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI75) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

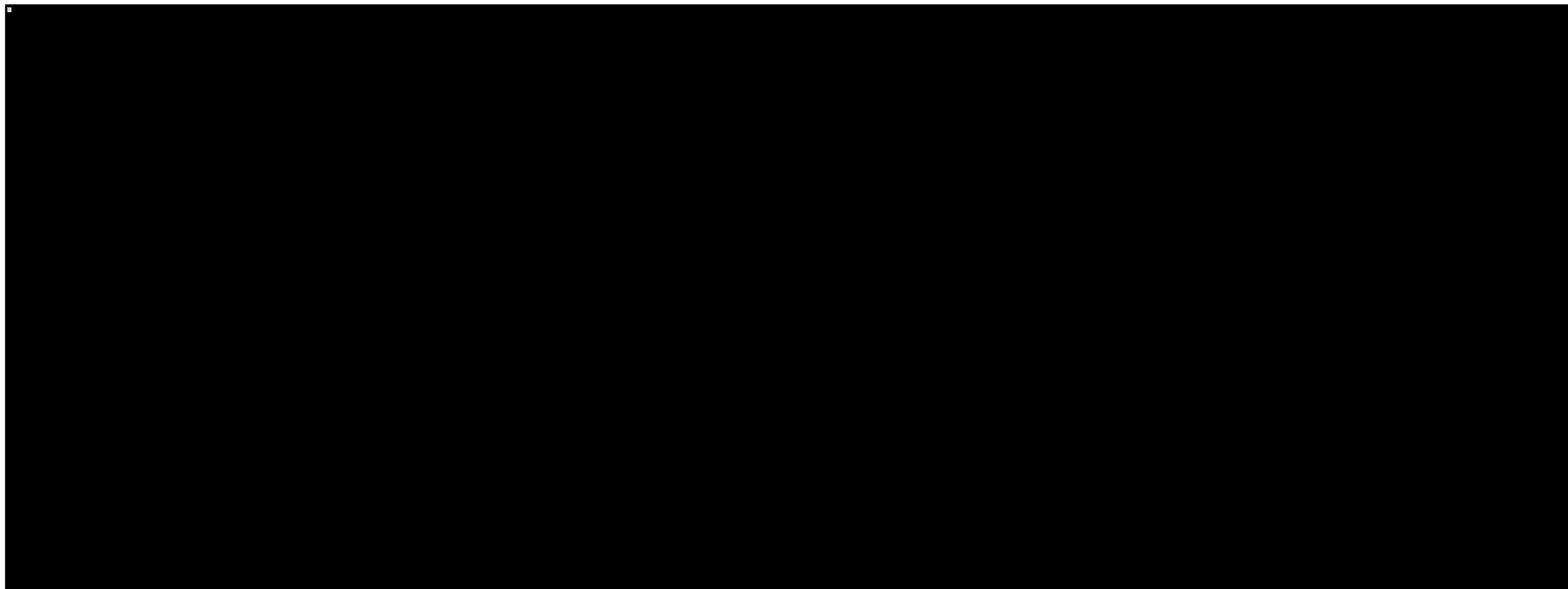
Wykres 138. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

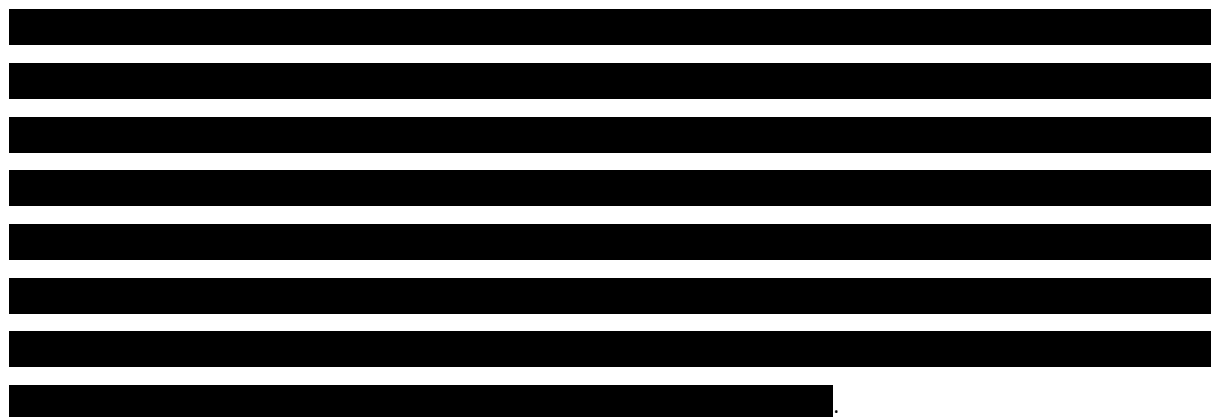
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 139. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

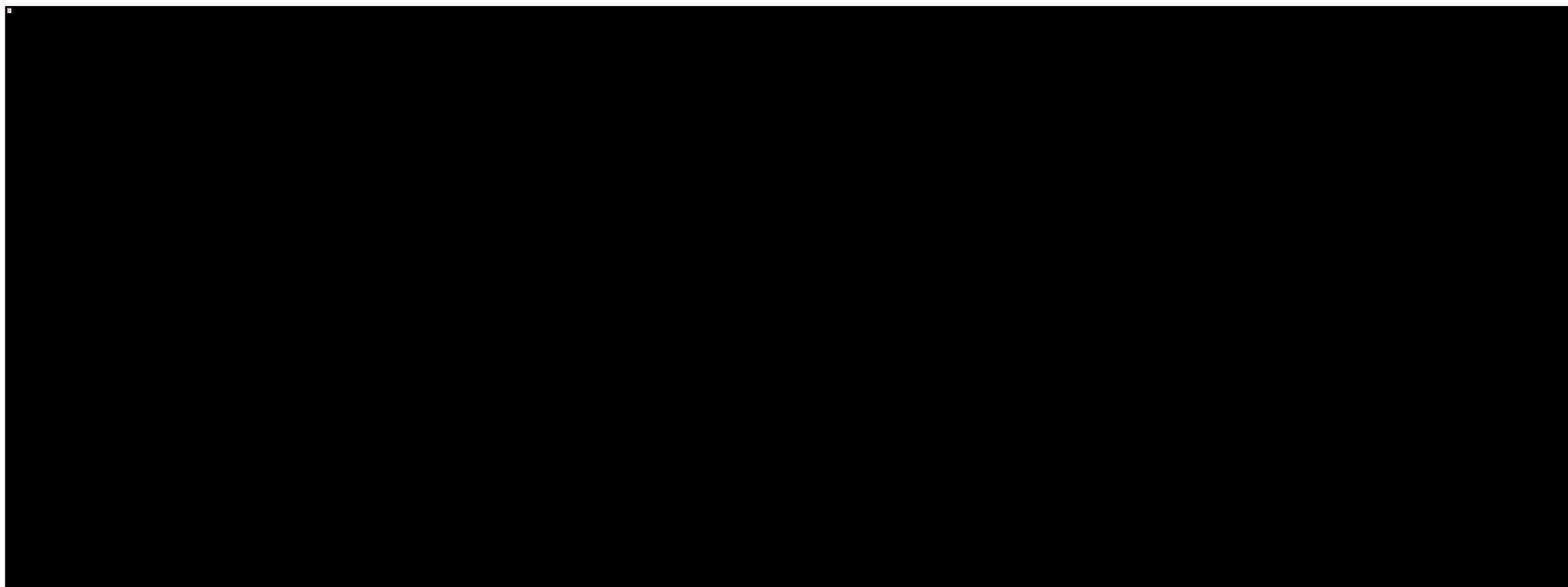


#### 6.3.2.3.2 PASI90

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 140. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI90 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.

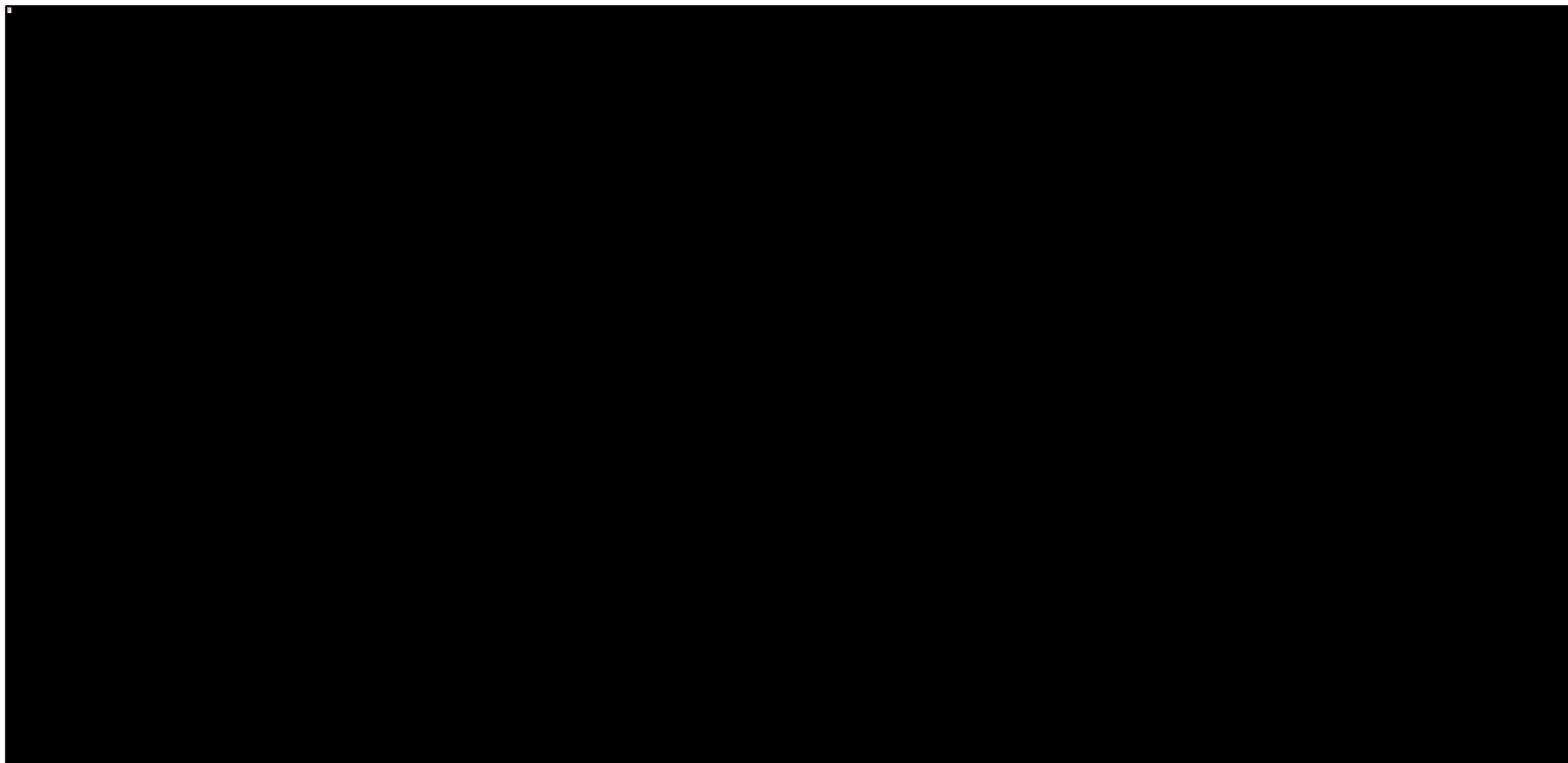


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



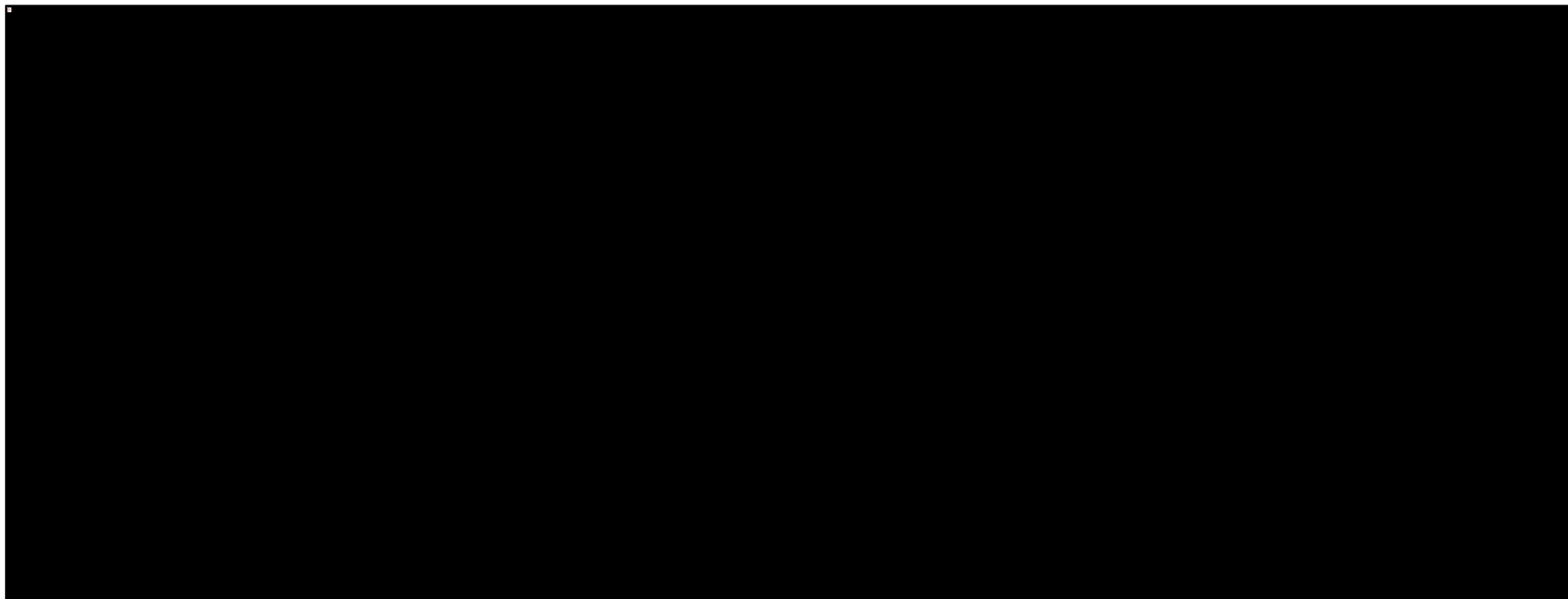
Wykres 141. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI90) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

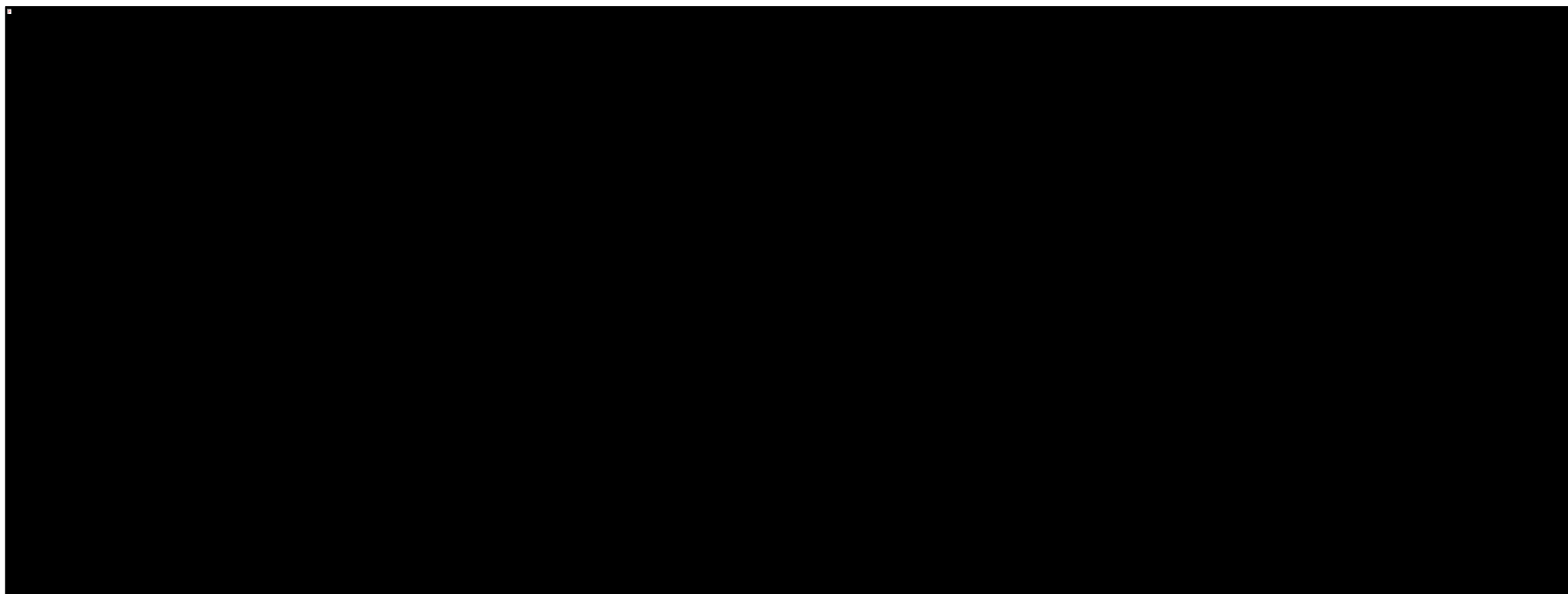
Wykres 142. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

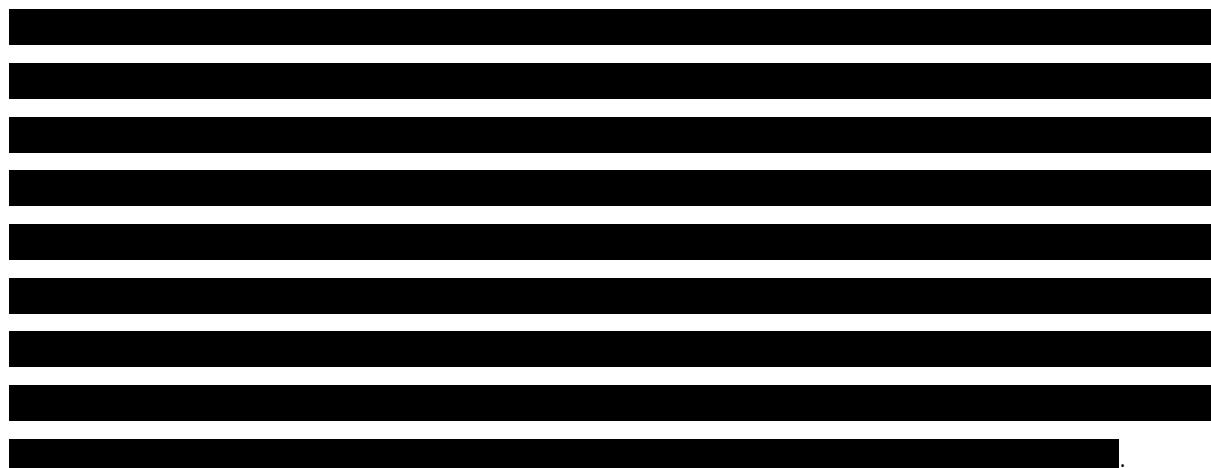
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 143. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

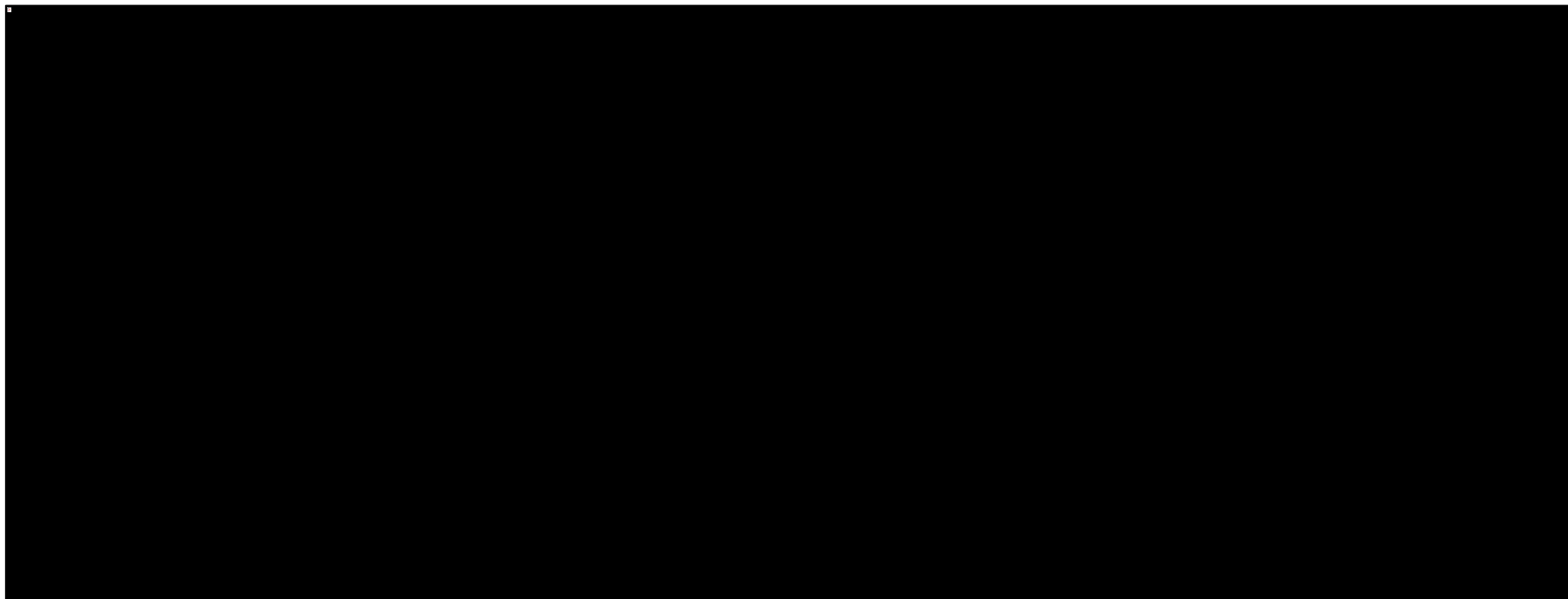


#### 6.3.2.3.3 PASI100

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

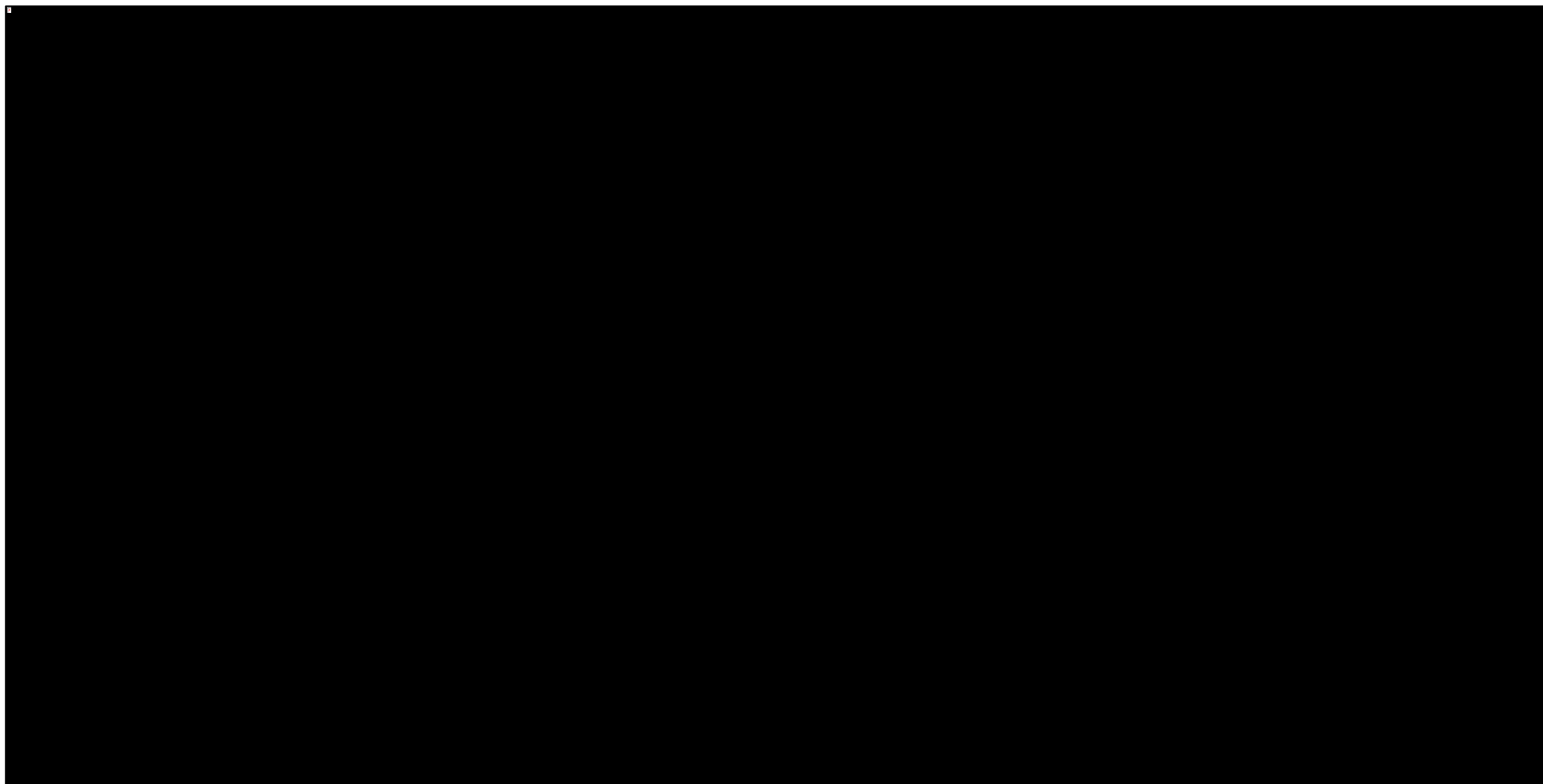
Wykres 144. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI100 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

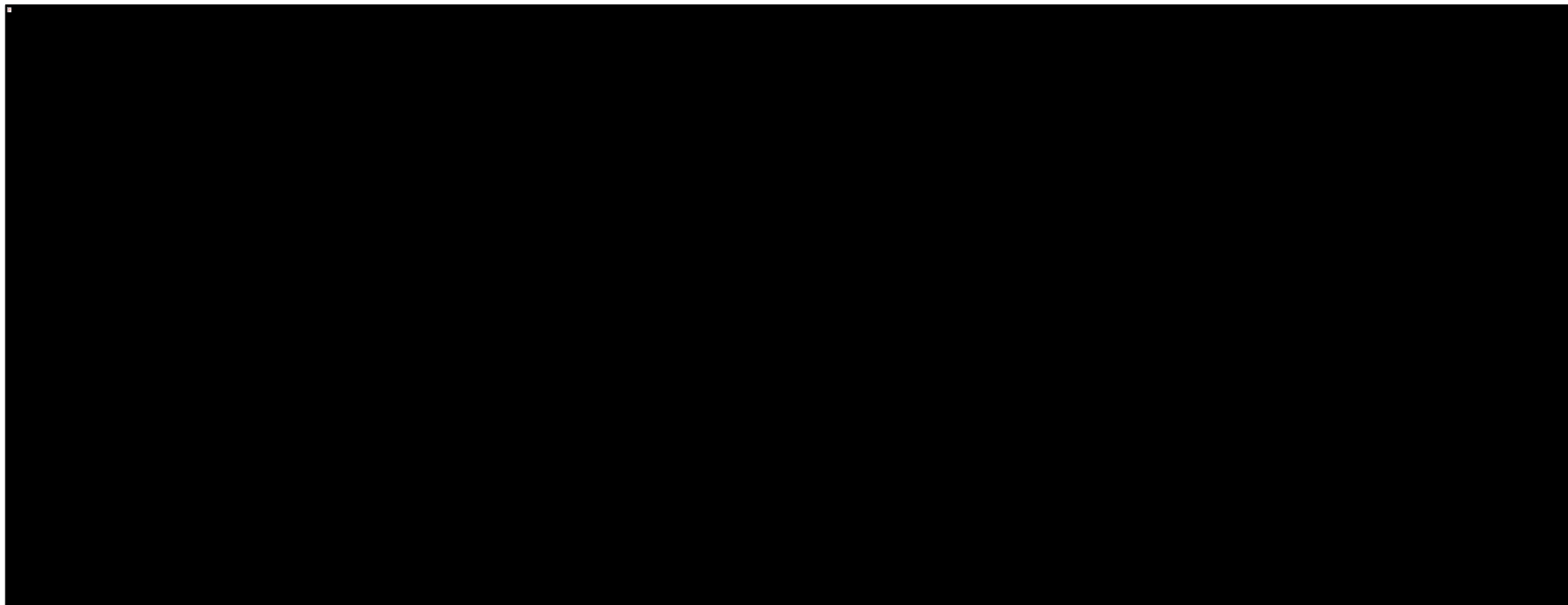
Wykres 145. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI100) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

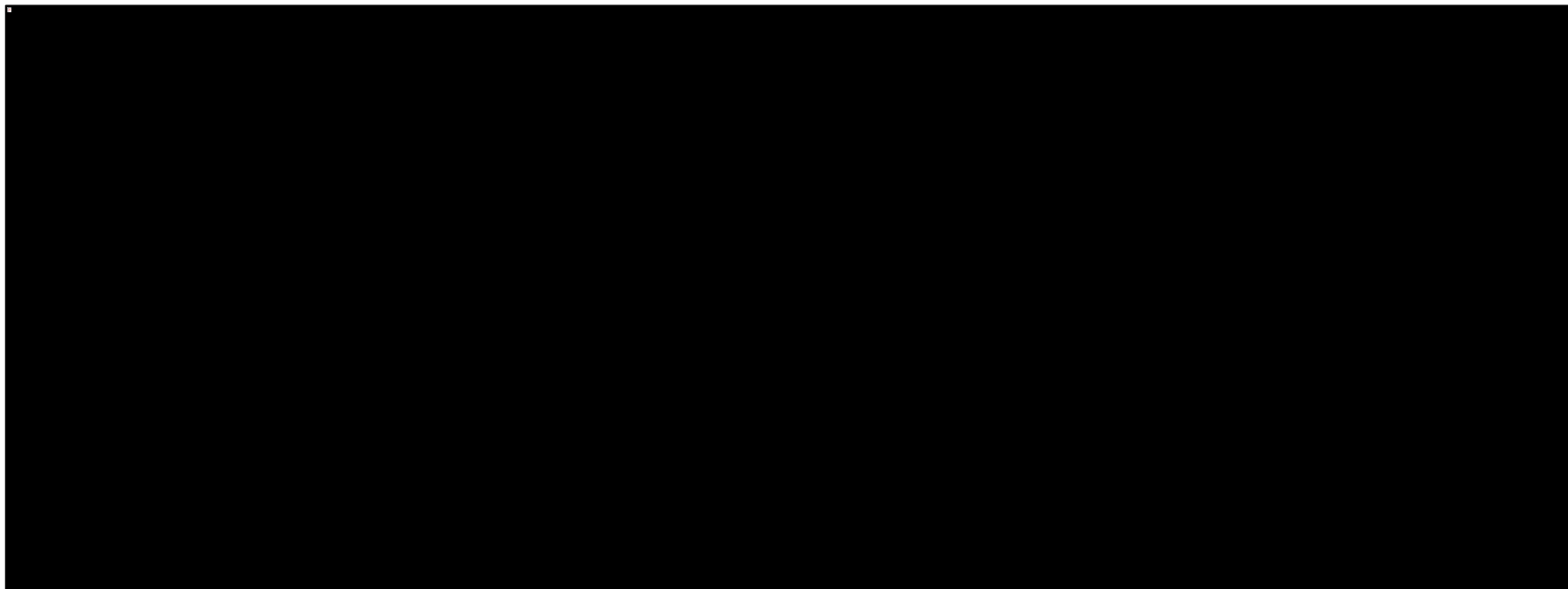
Wykres 146. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

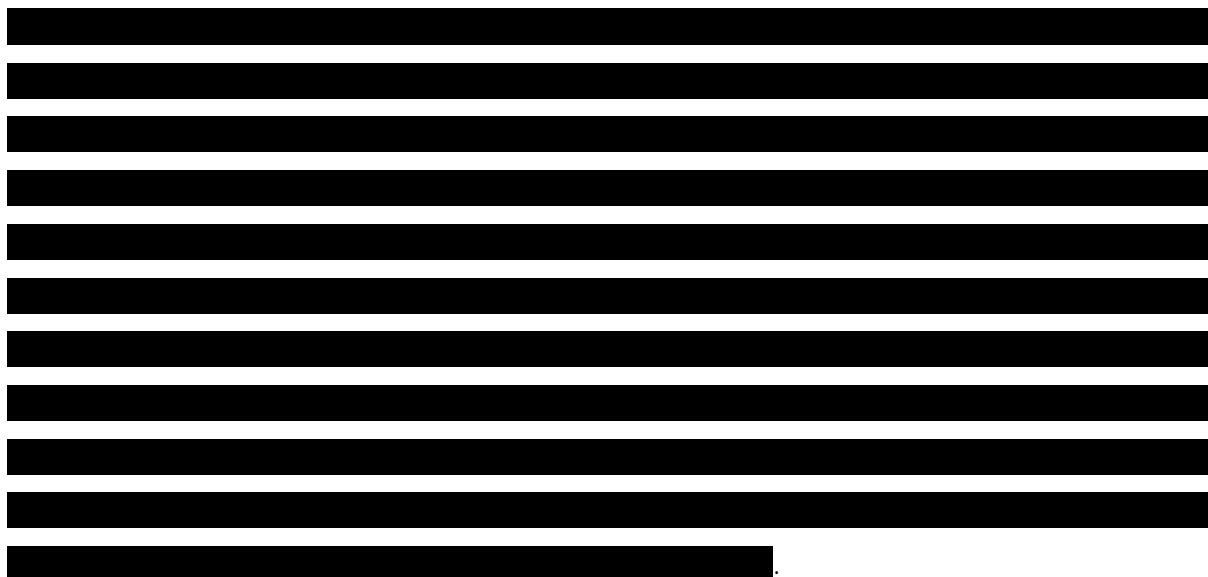
Wykres 147. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



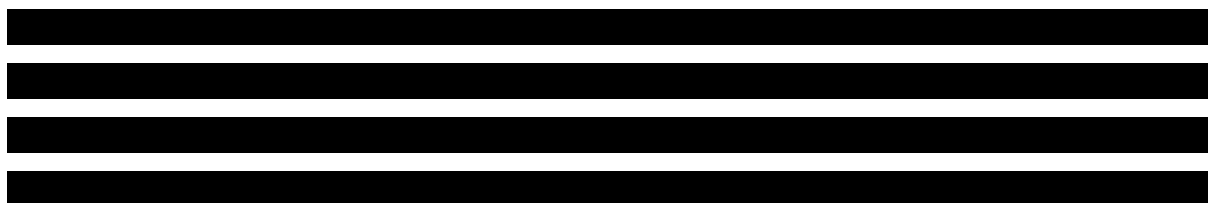


#### 6.3.2.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W tabeli poniżej zestawiono wybrane parametry rozpatrywanych modeli, w celu ich porównania oraz wyboru modelu najlepiej przybliżającego analizowane dane.

Tabela 106. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena według PASI.

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



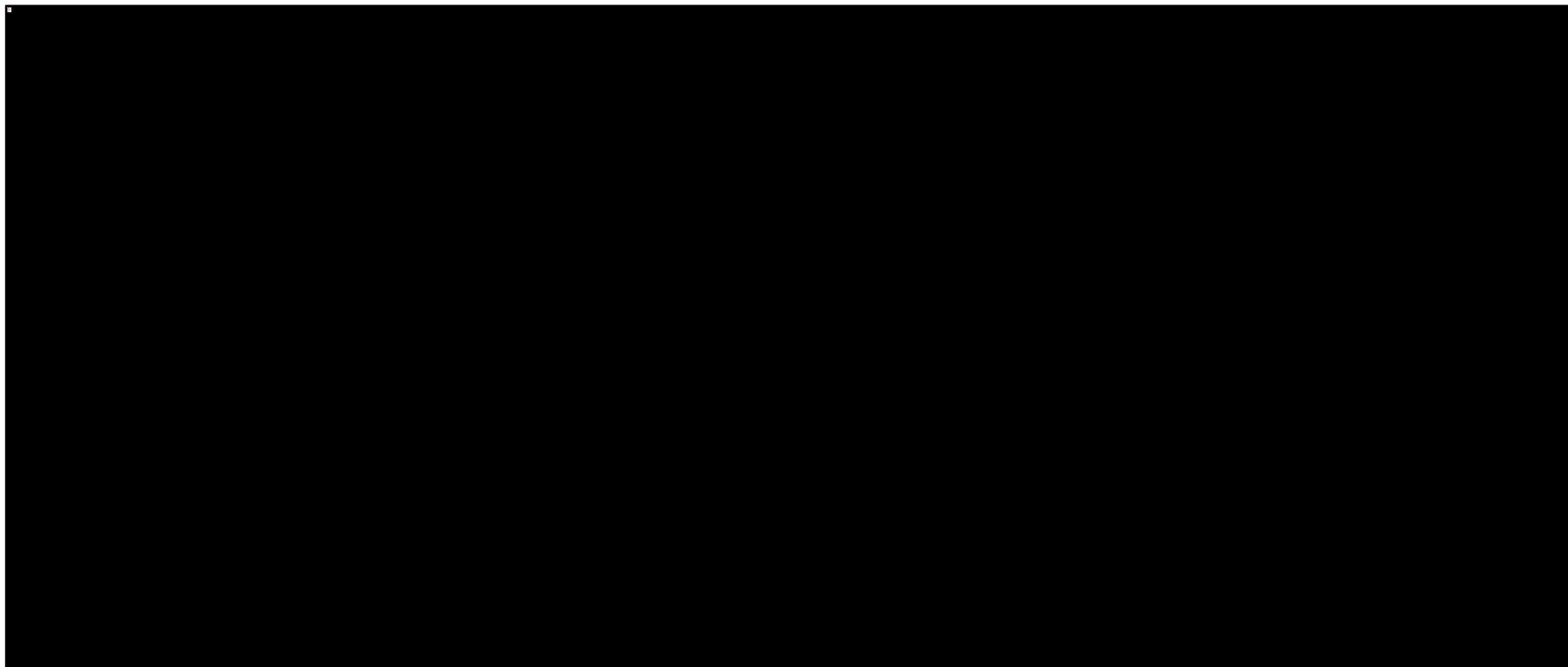


### 6.3.2.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 6.3.2.5.1 PASI75 – co najmniej 75% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

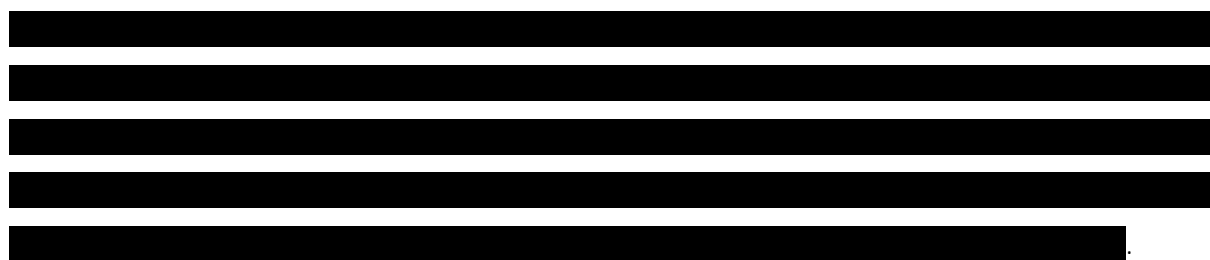
W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego dla prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PASI75. W danej komórce tabeli przedstawiono efekt względny interwencji określonej w danej kolumnie, względem interwencji określonej w danym wierszu: korzyść względną uzyskania PASI75 wraz z jej 95% przedziałem wiarygodności. Komórki zawierające istotny statystycznie wynik wyróżniono różowym kolorem. Kolumny tabeli zostały uporządkowane zgodnie z rankingiem ocenianych w porównaniu pośrednim interwencji.

Wykres 148. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI75.



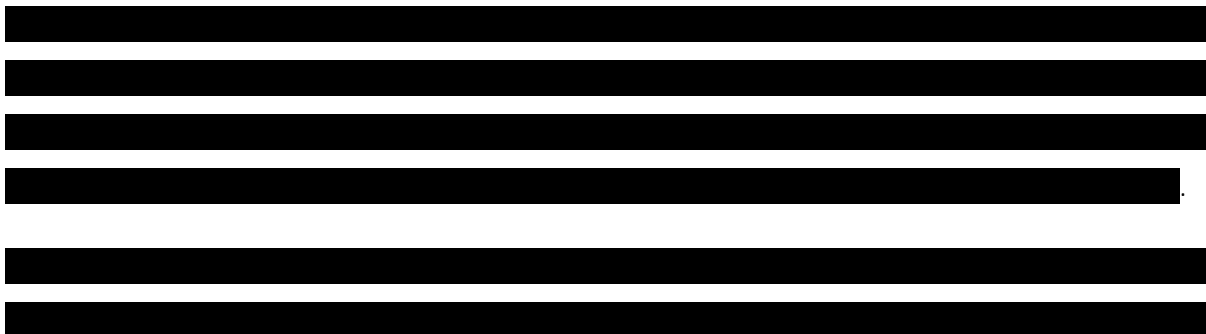
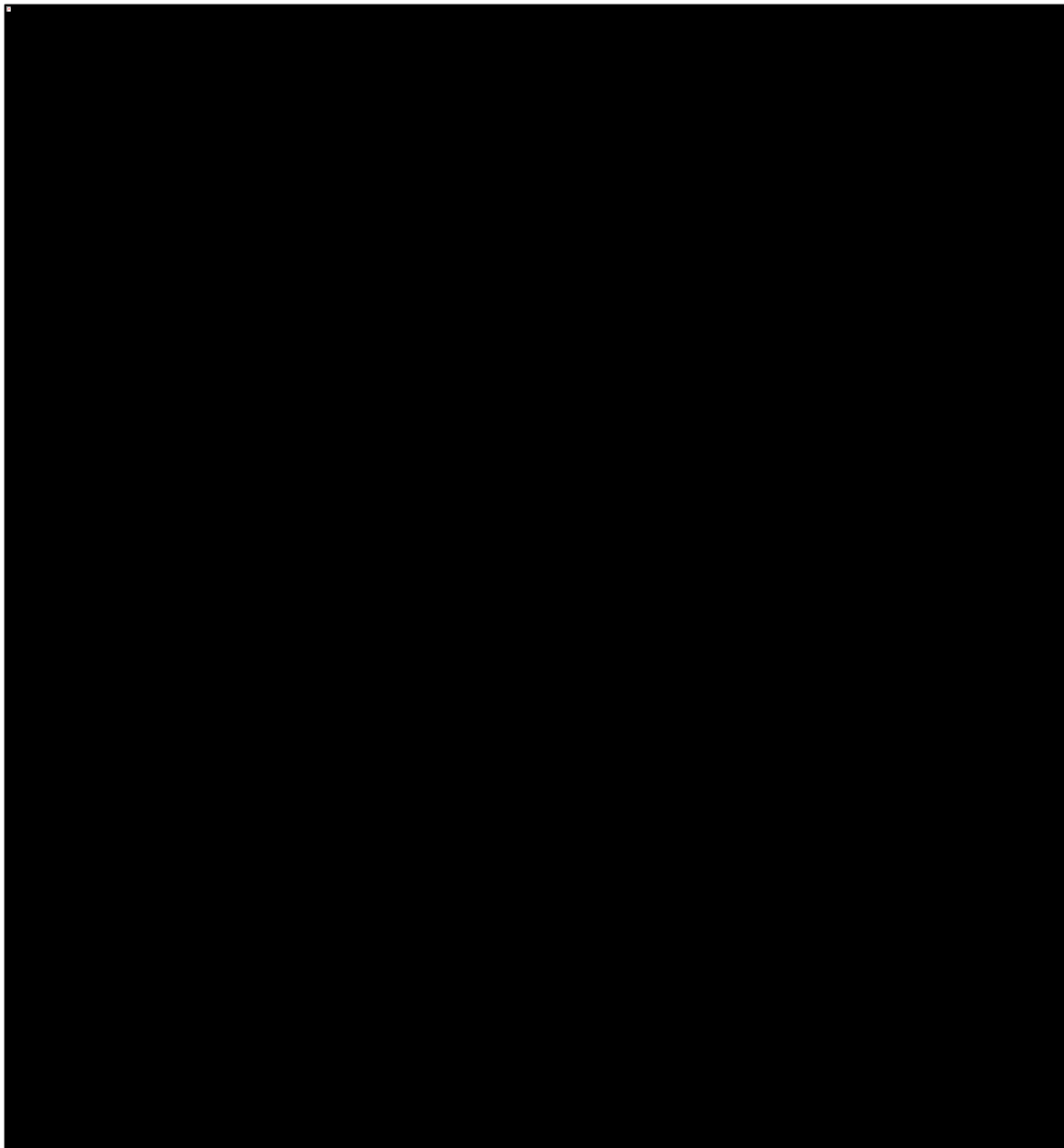
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego guselkumabu podawanego w dawce 100 mg co 8 tygodni z pozostałymi interwencjami ocenianymi w ramach porównania pośredniego.

Wykres 149. Korzyść względna wystąpienia PASI75, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

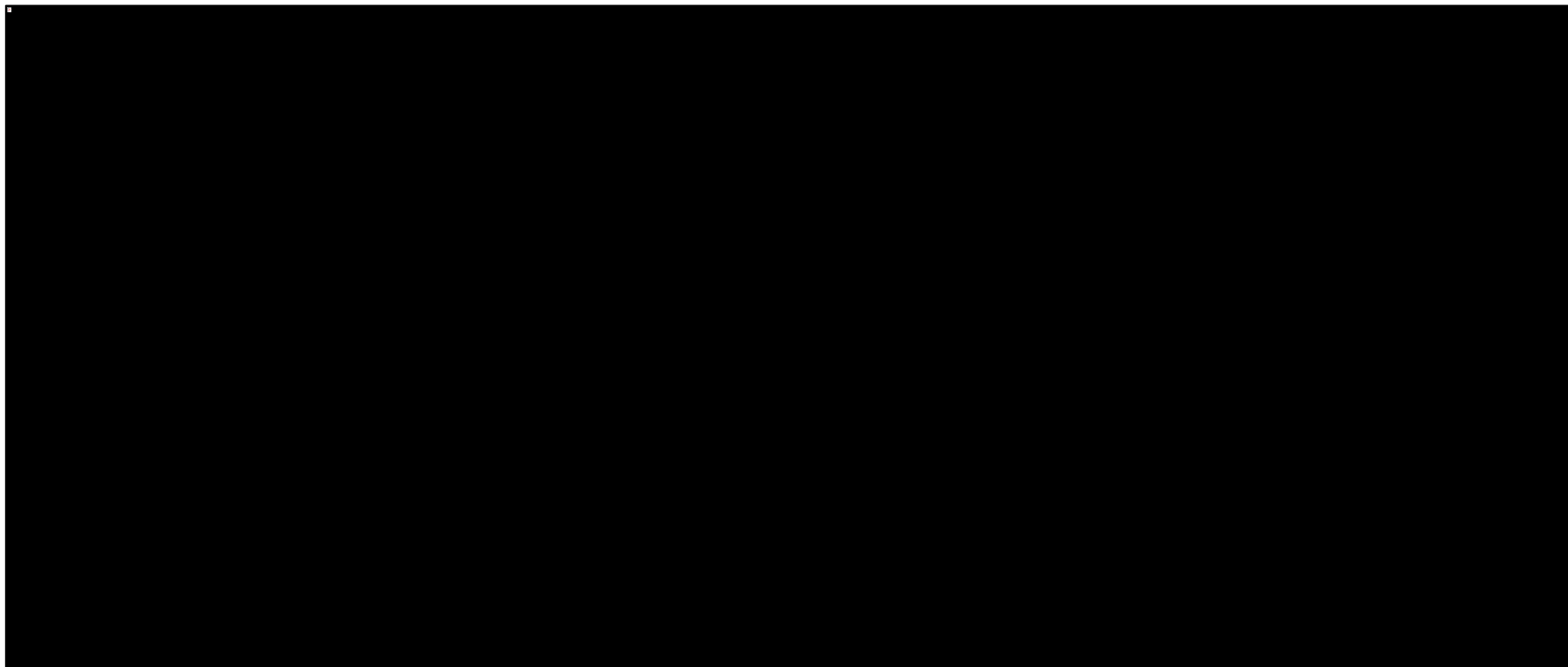
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.3.2.5.2 PASI90 – co najmniej 90% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

Wyniki porównania pośredniego interwencji uwzględnionych w ocenie poprawy PASI90 podsumowano w tabeli poniżej. Wartości w danej komórce (korzyść względna wraz z jej 95% przedziałem wiarygodności) wskazywały na względny efekt interwencji zdefiniowanej w danej kolumnie tabeli wobec interwencji zdefiniowanej w wierszu danej tabeli. Komórki zawierające wynik istotny statystycznie wyróżniono różowym kolorem. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking ich skuteczności, od najlepszej do najgorszej. Komórki zawierające istotne statystycznie wyniki wyróżniono różowym kolorem.

Wykres 150. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI90.



Tremfya® (guselkumab)

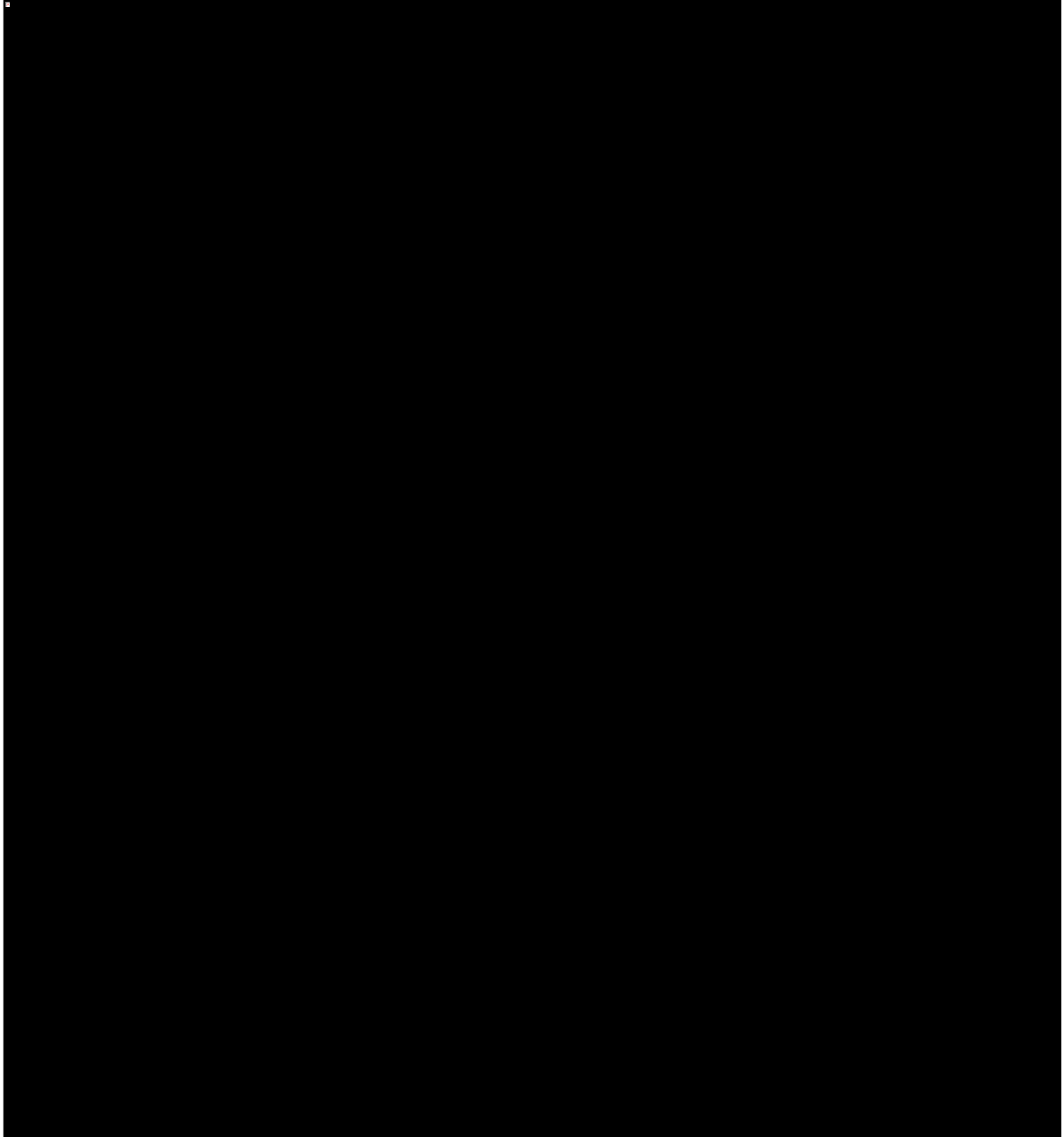
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Szczegóły odnośnie skuteczności interwencji GUS 100 Q8W względem pozostałych interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim rozpatrywanych jako komparatory w niniejszej analizie, podsumowano na wykresie poniżej.

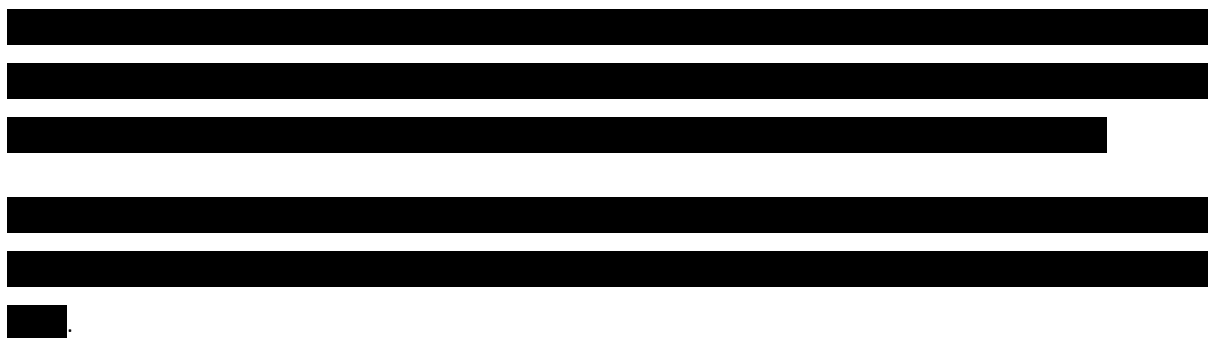


Wykres 151. Korzyść względna wystąpienia PASI90, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

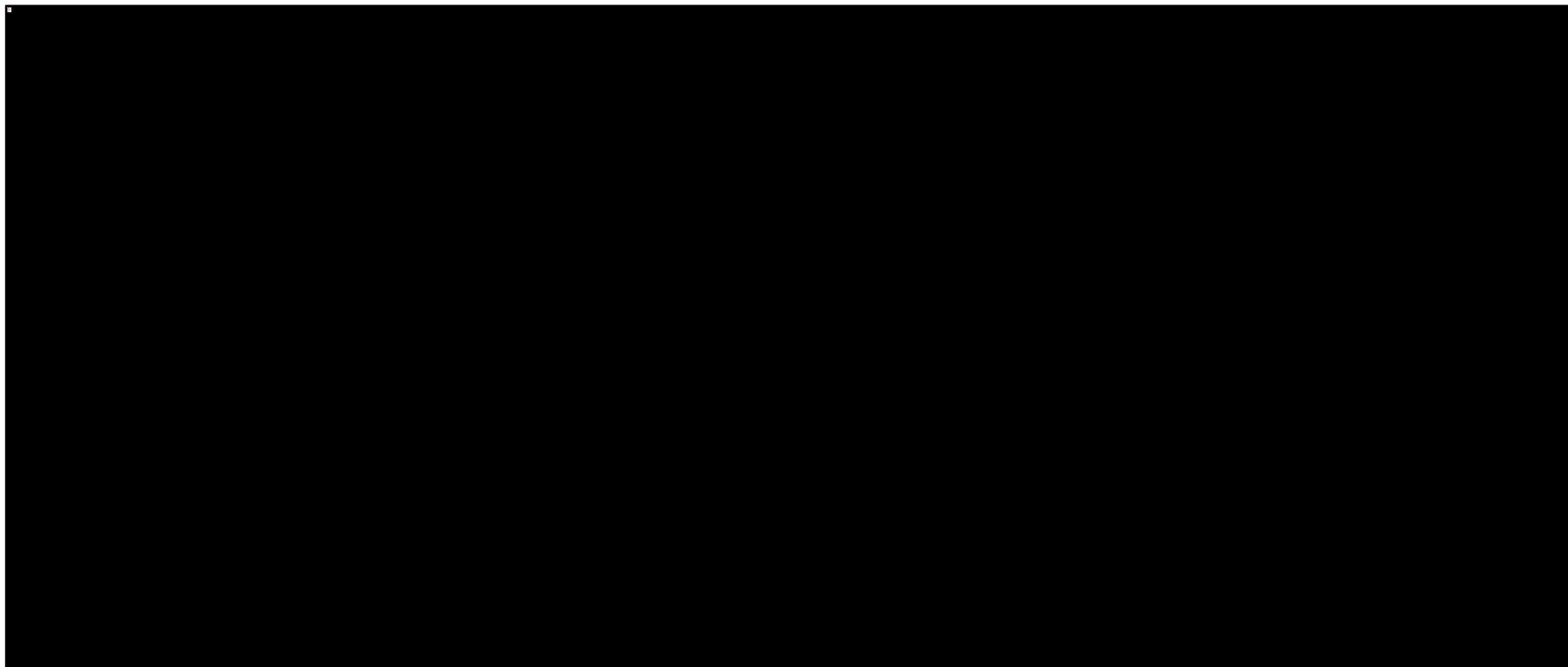
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.3.2.5.3 PASI100 – 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PASI100, uzyskane w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego – korzyść względną wraz z 95% przedziałem wiarygodności, dla porównania interwencji określonej w danej kolumnie z interwencją określoną w danym wierszu. W przypadku komórek zawierających istotny statystycznie wynik, wyróżniono je różowym kolorem. Dodatkowo, interwencje w poszczególnych kolumnach uszeregowano wraz z ich malejącym rankingiem skuteczności.

Wykres 152. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI100.

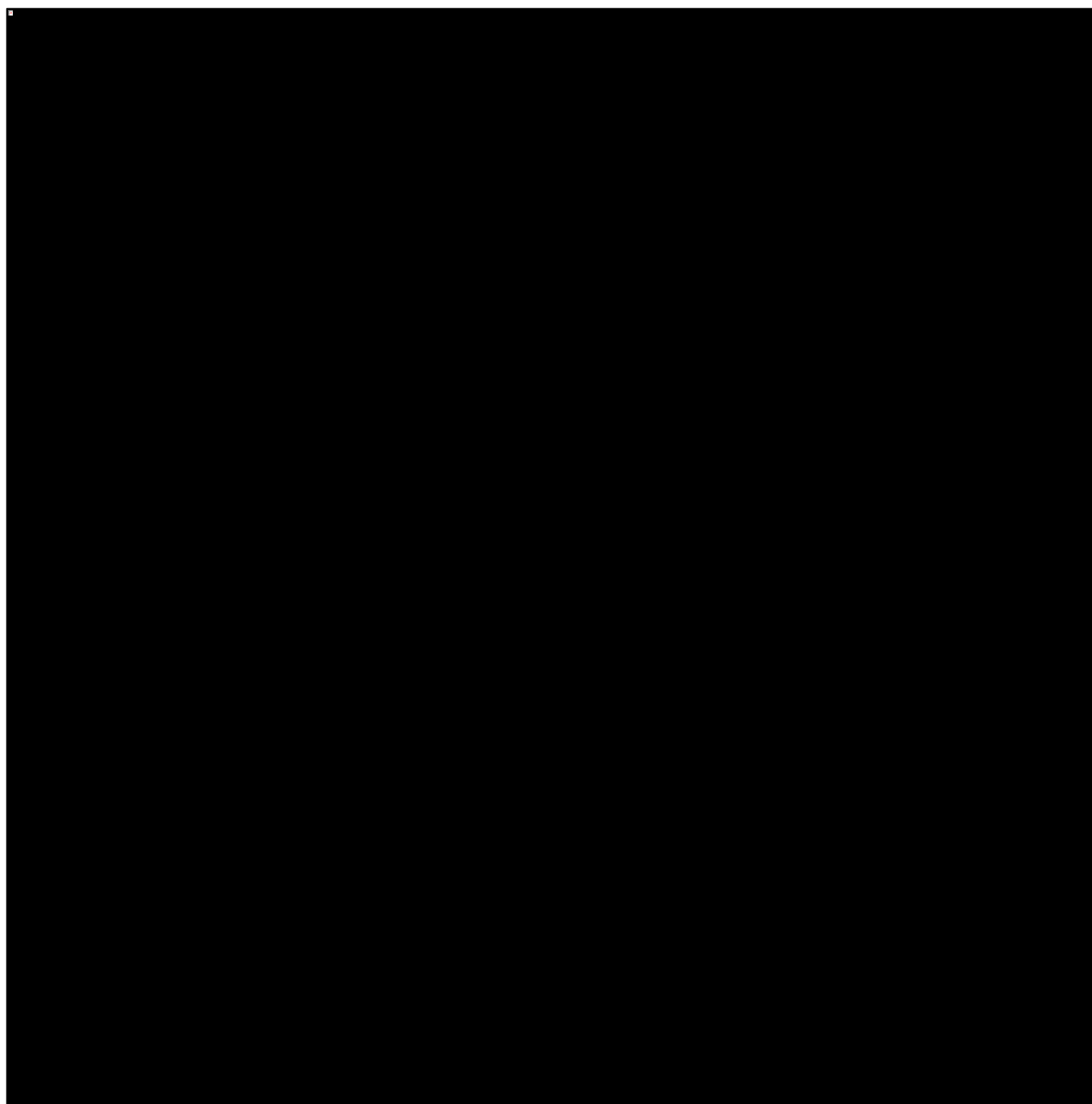


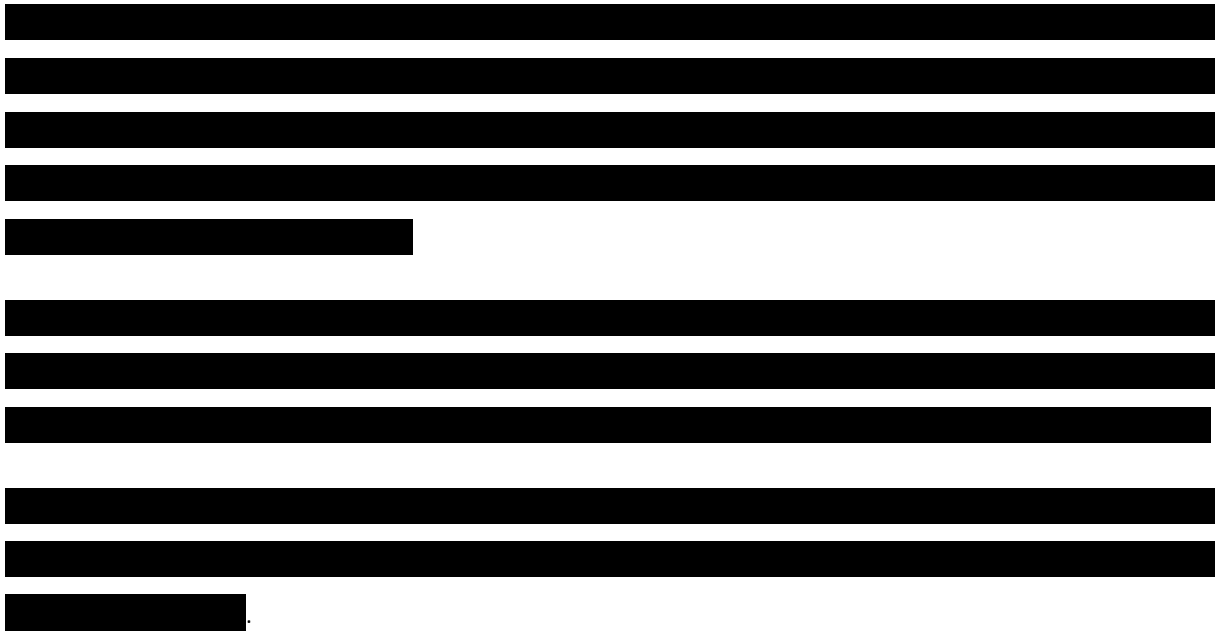
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Szczegóły odnośnie wyników porównania guselkumabu w dawce 100 mg, podawanego co 8 tygodni (interwencja oceniana w ramach niniejszej analizy) z wybranymi w ramach niniejszej oceny komparatorami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 153. Korzyść względna wystąpienia PASI100, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.





#### 6.3.2.5.4 Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI

W tabeli poniżej przedstawiono bezwzględne wartości prawdopodobieństwa uzyskania określonej poprawy według PASI, uzyskane w wyniku modelowania porównania pośredniego.

Tabela 107. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI.

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

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

### 6.3.2.5.5 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

Autorzy analizy porównania pośredniego zestawili również wyniki oceny prawdopodobieństwa, że guselkumab okaże się lepszą terapią niż określona interwencja uwzględniona w sieci porównania. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena poprawy według kryteriów PASI.

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

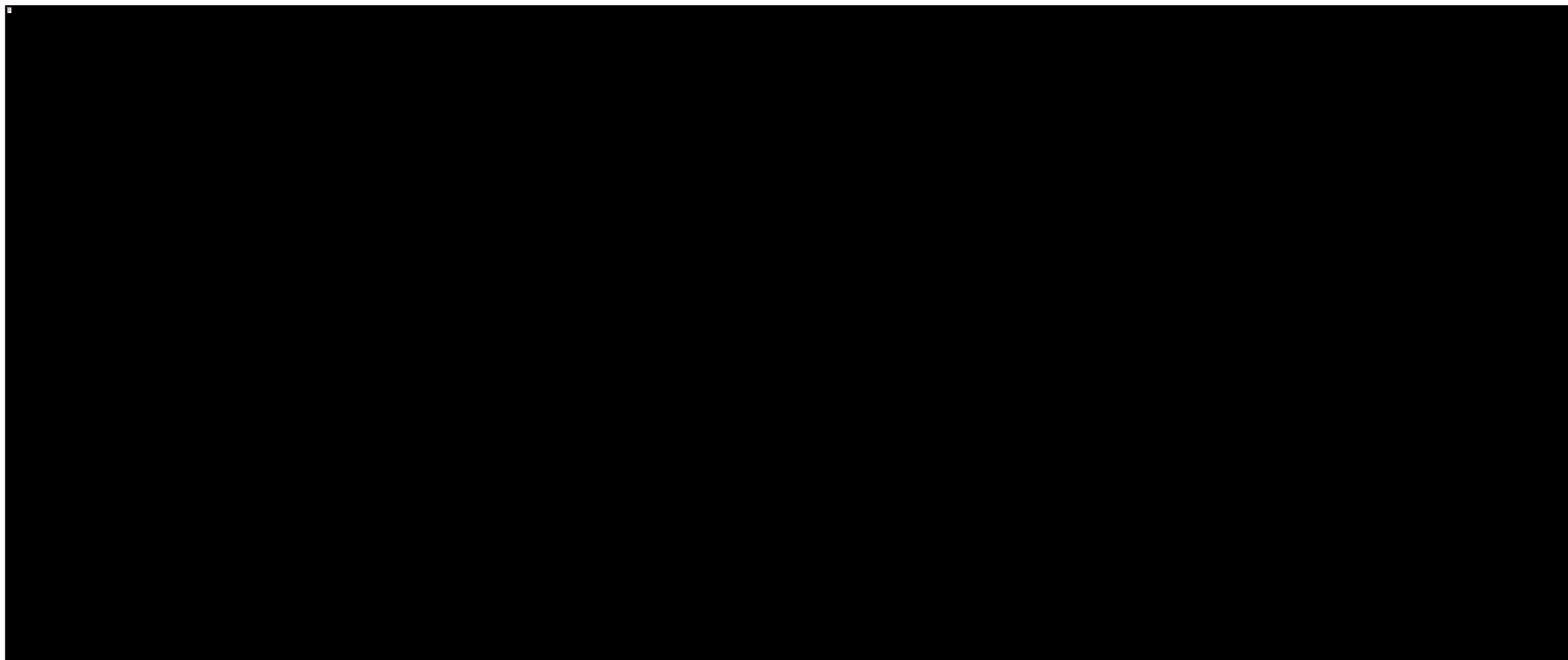
### 6.3.2.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach porównania pośredniego autorzy wykonali również analizę heterogeniczności w sieci porównania pośredniego, rozpatrując modele spójności oraz niespójności i porównując ich wyniki. Zestawienie parametrów obu tych modeli dla sieci porównania pośredniego w ocenie poprawy według PASI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.

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

Wykres 154. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie PASI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



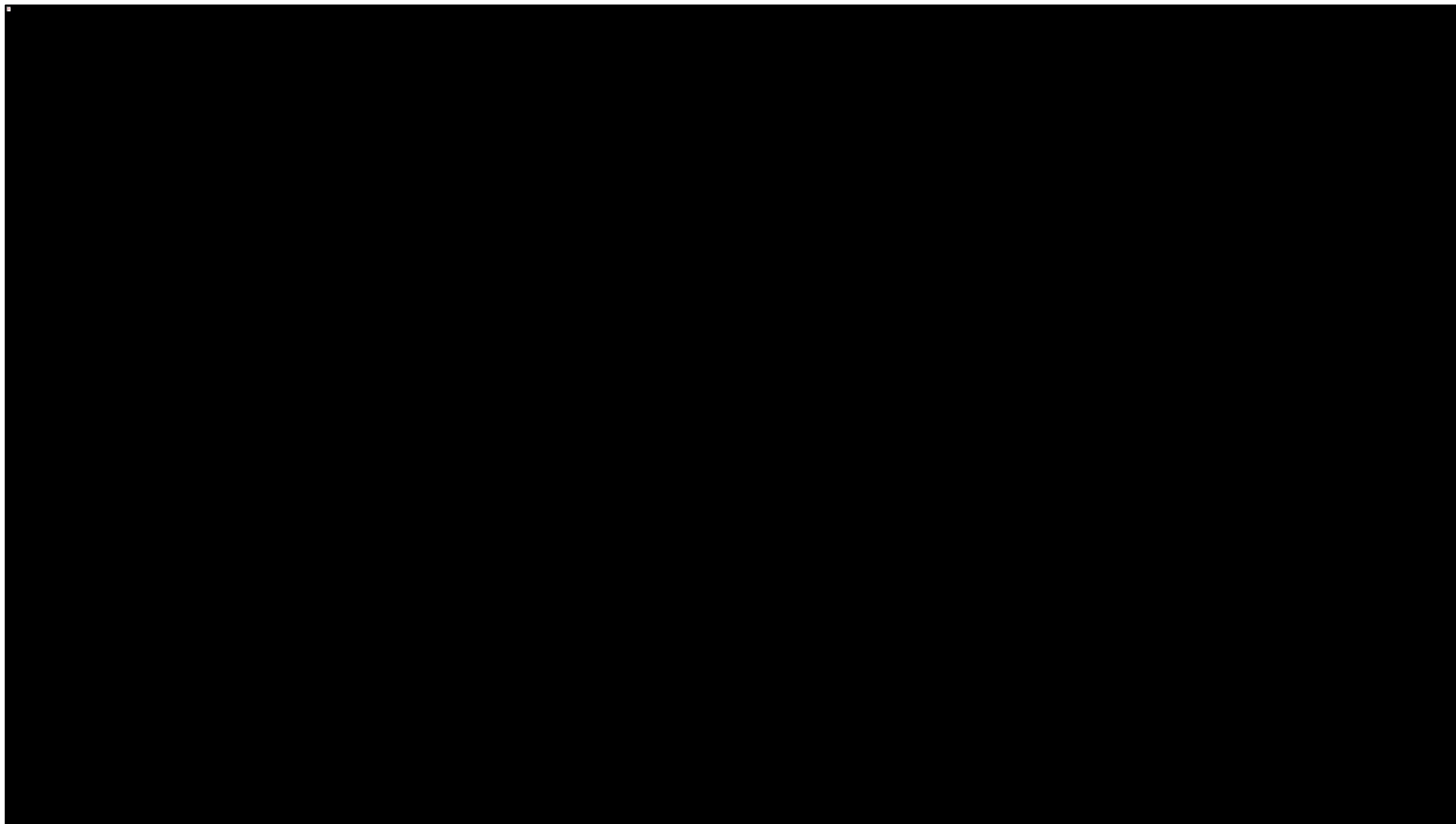


### 6.3.3 Odpowiedź według kryteriów PsARC (Psoriatic Arthritis Responder Criteria)

#### 6.3.3.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 155. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według PsARC.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.3.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

Dane wyjściowe wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim – liczbę i odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź według kryteriów PsARC – zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla odpowiedzi wg PsARC.

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

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

### 6.3.3.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

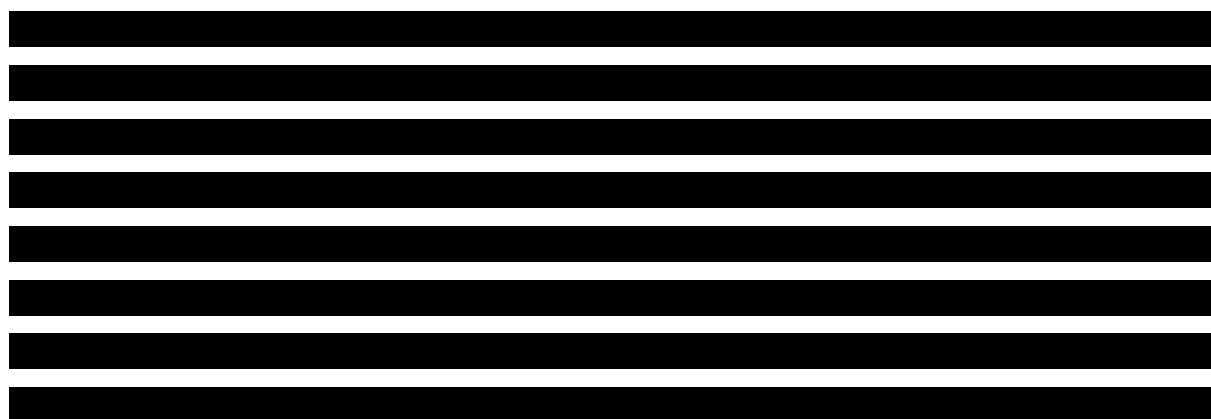
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

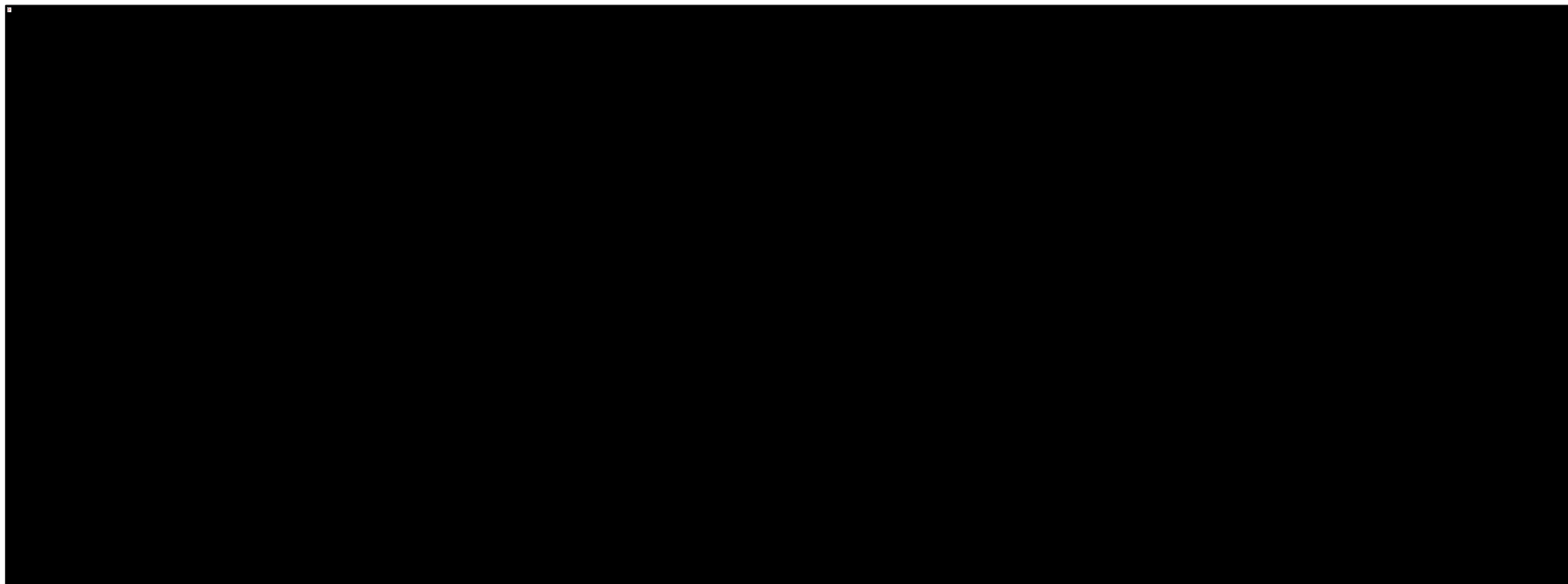
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

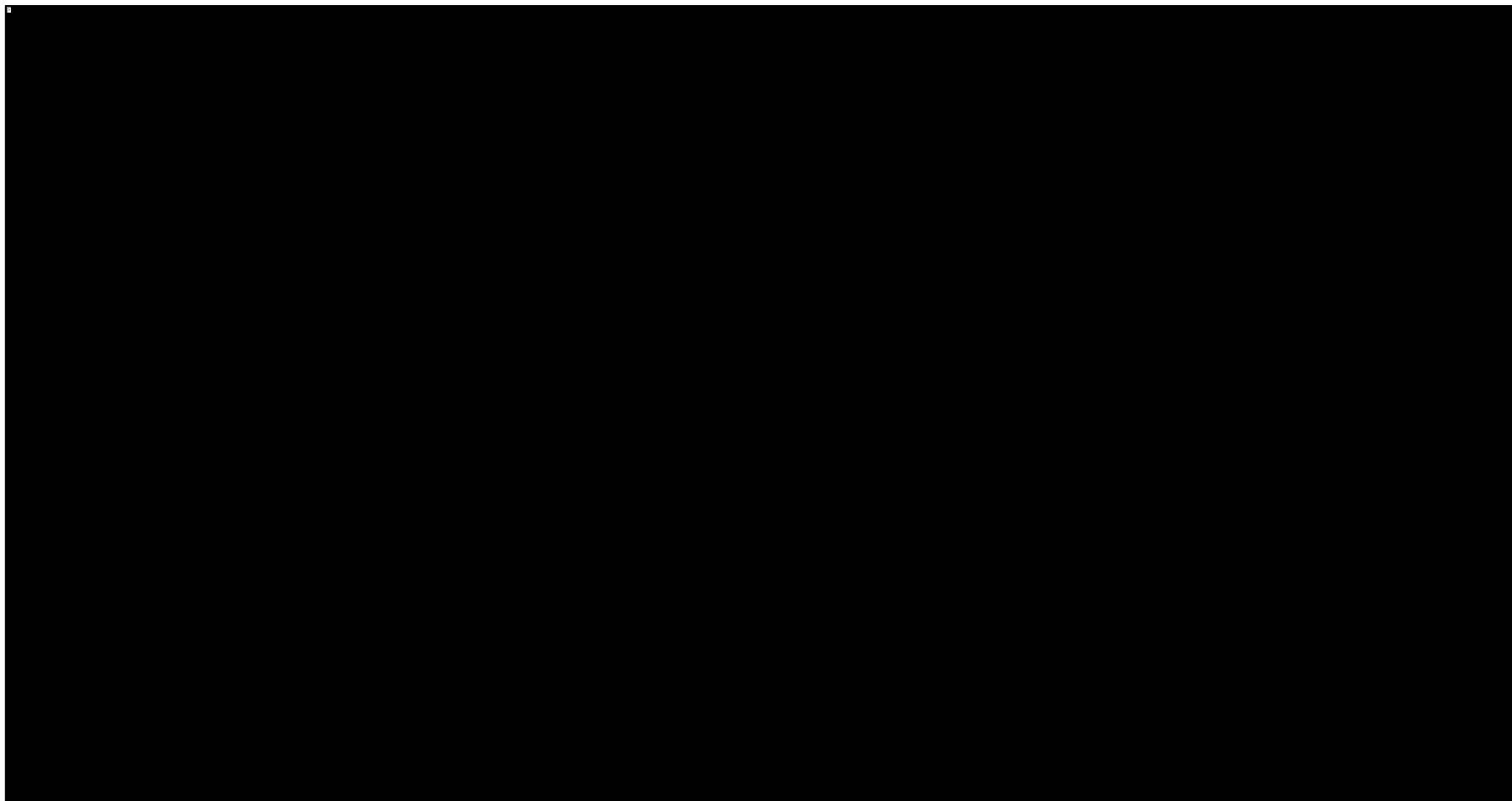
Wykres 156. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź według PsARC, w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 157. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.

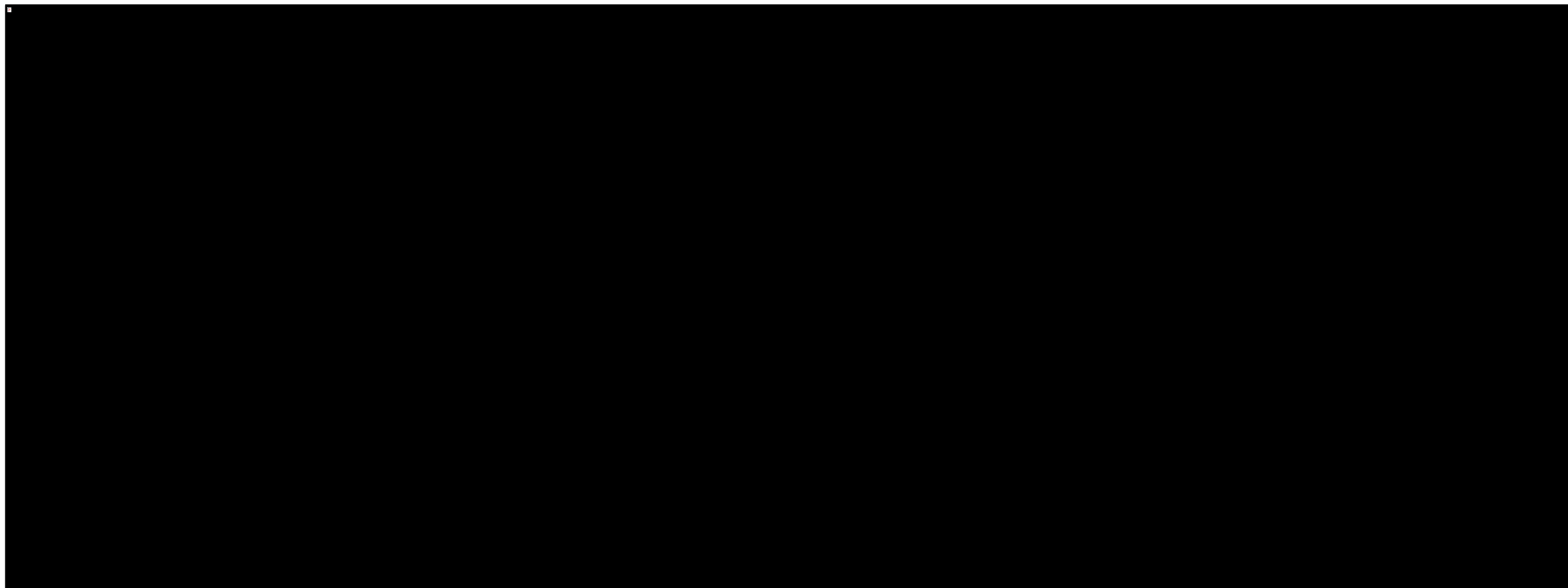


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



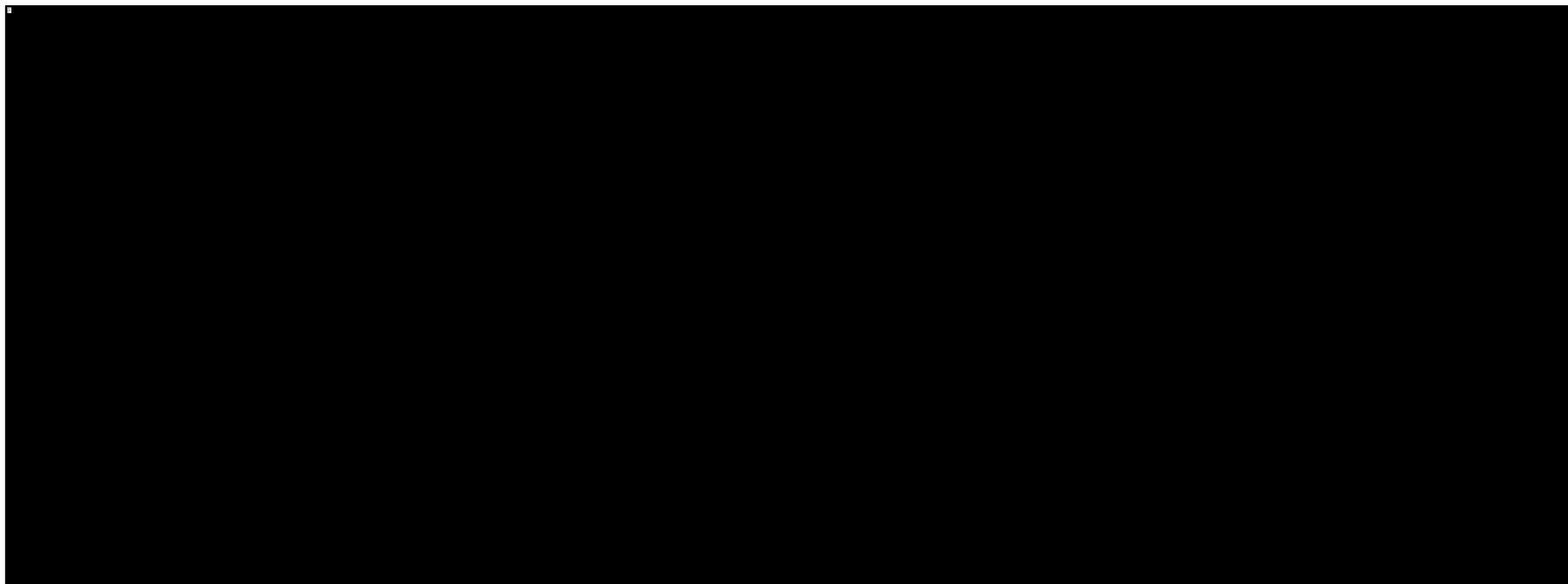
Wykres 158. Ogólna zależność obserwowanego efektu (odpowieź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 159. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[REDACTED]

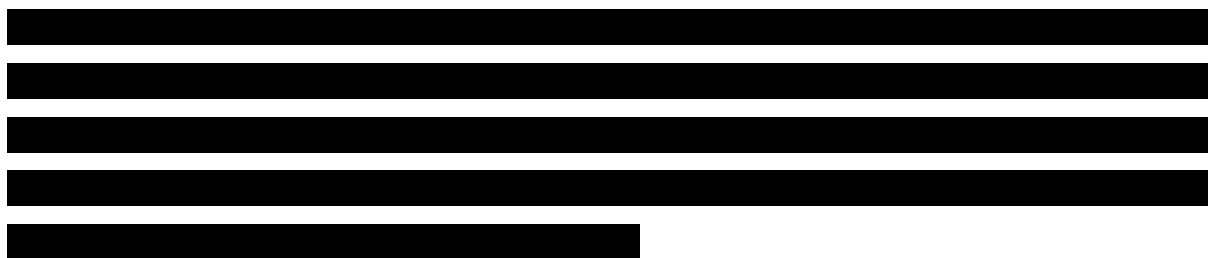
### 6.3.3.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W ramach porównania pośredniego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC rozpatrywano cztery modele obliczeń: dwa modele bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających (w wersji z założeniem efektów stałych [*fixed*] oraz losowych [*random*]), oraz dwa modele metaregresji z dopasowaniem względem efektu w grupie placebo (również w dwóch wersjach, *fixed* oraz *random*). W tabeli poniżej zestawiono parametry pozwalające porównać dopasowanie danego modelu do analizowanych danych. Preferowany model wyróżniono kolorem błękitnym.

Tabela 112. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.

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

[REDACTED]

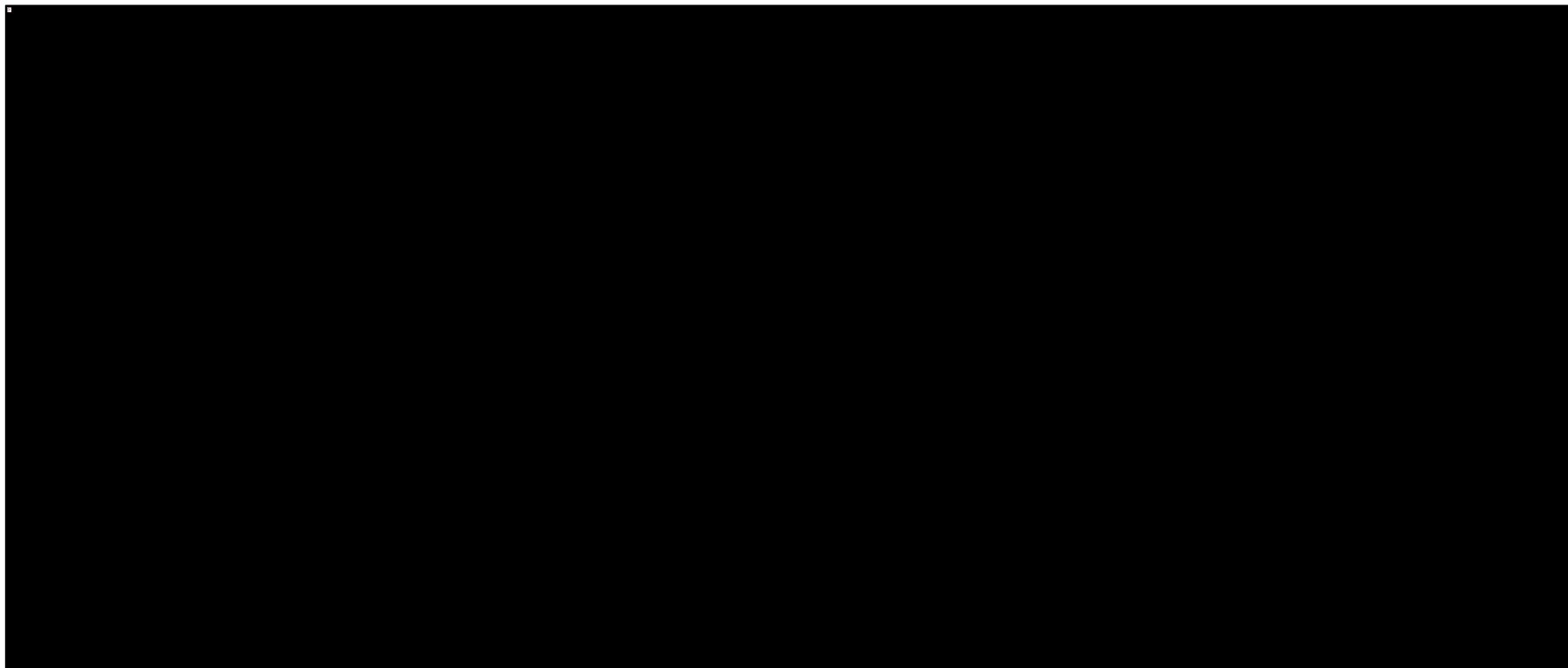


### 6.3.3.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 6.3.3.5.1 Odpowiedź wg kryteriów PsARC (*Psoriatic Arthritis Responder Criteria*) – korzyść względna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny korzyści względnej uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC dla poszczególnych porównań interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Efekt względny obliczano dla interwencji oznaczonej w kolumnie tabeli, w porównaniu z interwencją określoną w wierszu tabeli. Komórki zawierające istotny statystycznie wynik wyróżniono różowym kolorem. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking ich skuteczności – od największej do najmniejszej.

Wykres 160. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia odpowiedzi według PsARC.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono wyniki porównania interwencji GUS 100 Q8W, ocenianej w niniejszej analizie, z pozostałymi interwencjami wyróżnionymi jako komparatory.

Wykres 161. Korzyść względna wystąpienia odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



[Redacted text]

### 6.3.3.5.2 Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi według PsARC

W tabeli poniżej podsumowano absolutne prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC, uzyskane w modelu porównania pośredniego dla poszczególnych interwencji.

Tabela 113. Bezwzględne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC.

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

[Redacted text]

### 6.3.3.5.3 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania przez guselkumab lepszego wyniku w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, niż wynik dla komparatora.

Tabela 114. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.

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

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



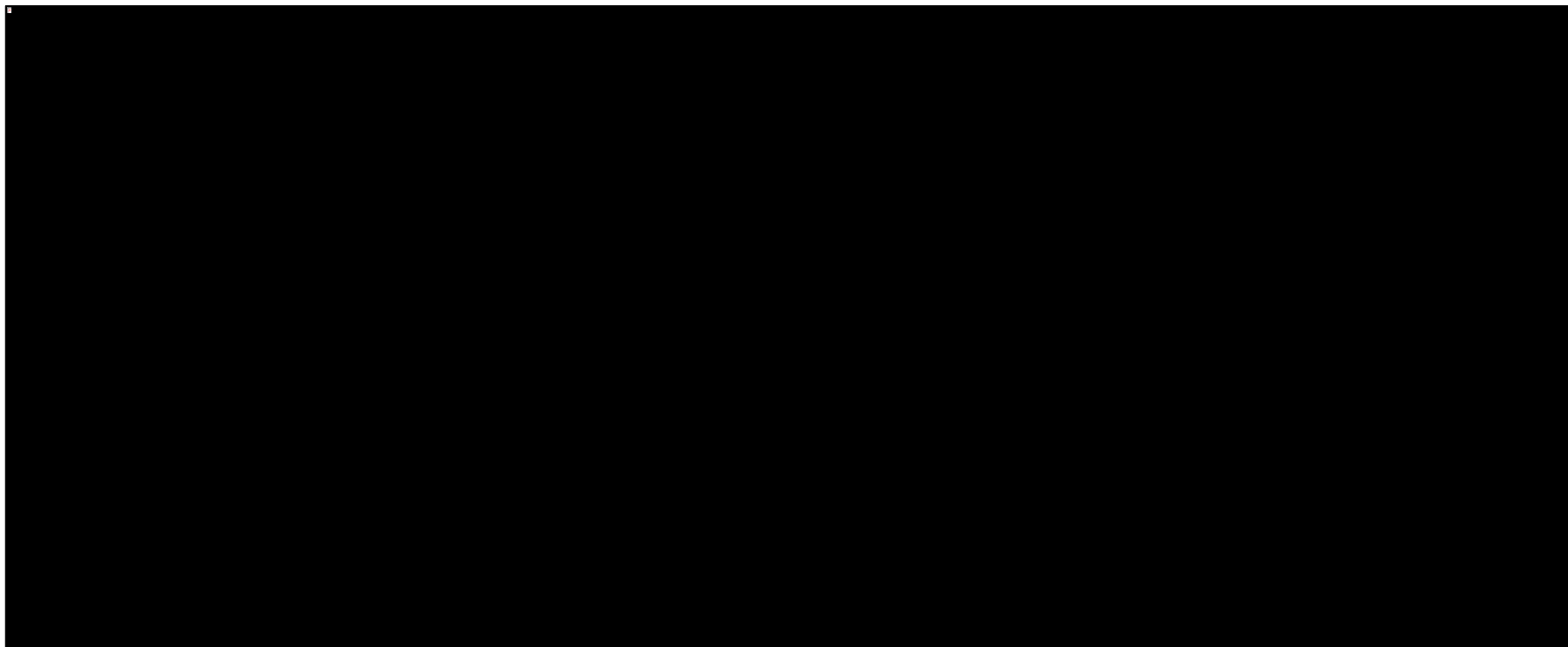
### 6.3.3.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach porównania pośredniego oceniano również heterogeniczność badań uwzględnionych w sieci, analizując założenie spójności danych prezentowanych w poszczególnych badaniach. W ramach tej oceny przeprowadzono obliczenia dwoma modelami – ich parametry podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 115. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykres 162. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

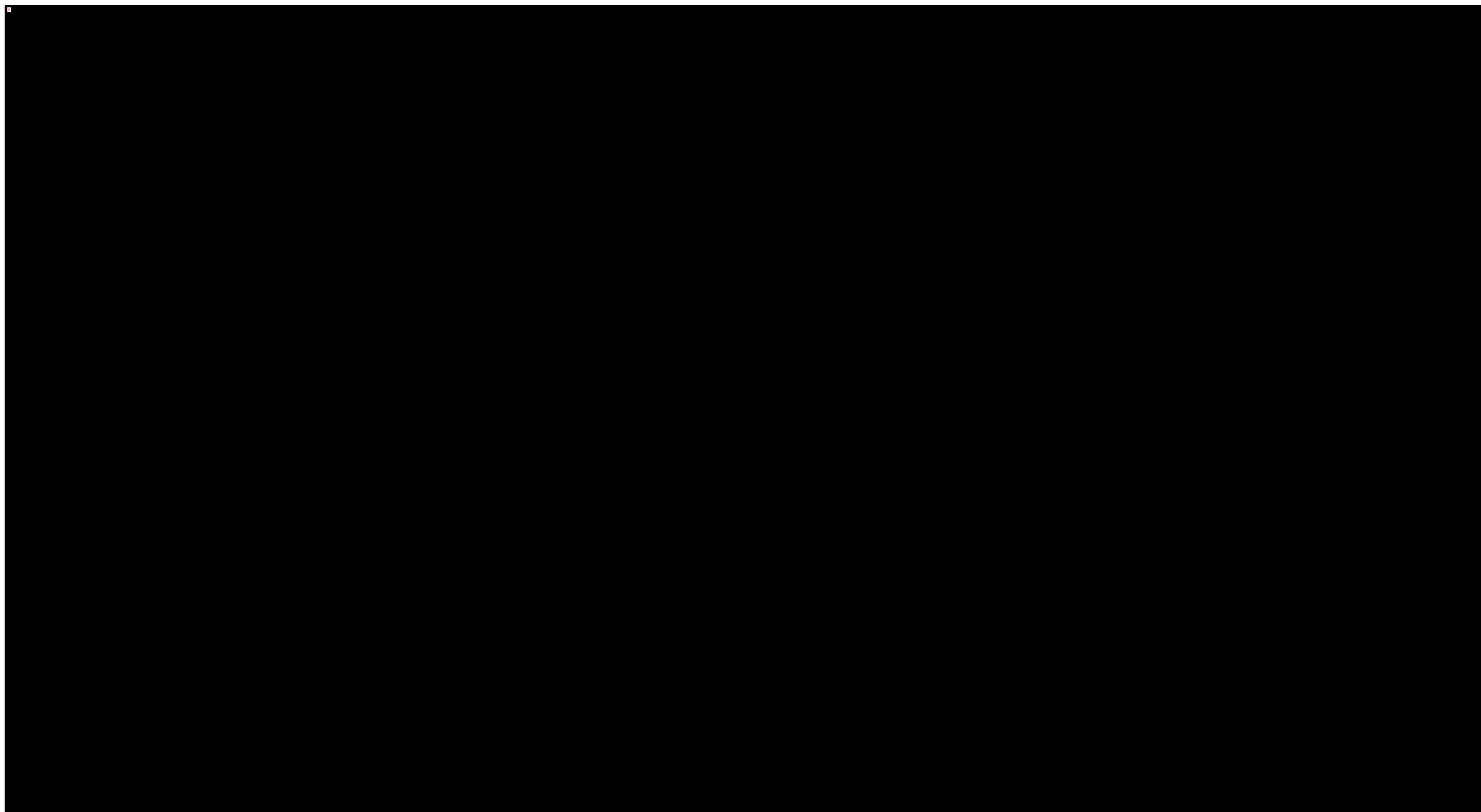


### 6.3.4 Jakość życia – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI

#### 6.3.4.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 163. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.4.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny jakości życia – średniej zmiany wyniku skali HAQ-DI (wskaźnik niepełnosprawności oceniany w ramach kwestionariusza HAQ) w stosunku do wartości wyjściowej, wraz z jej odchyleniem standardowym. Ujemny wynik oznaczał poprawę upośledzenia funkcjonowania fizycznego pacjenta (niższy wynik wskaźnika oznacza poprawę), wyrażał więc poprawę jakości życia leczonego pacjenta.

Tabela 117. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.

Grupa	Wartość wyjściowa (średnia)	Odchylenie standardowe	Wartość wyjściowa (średnia)	Odchylenie standardowe

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

### 6.3.4.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

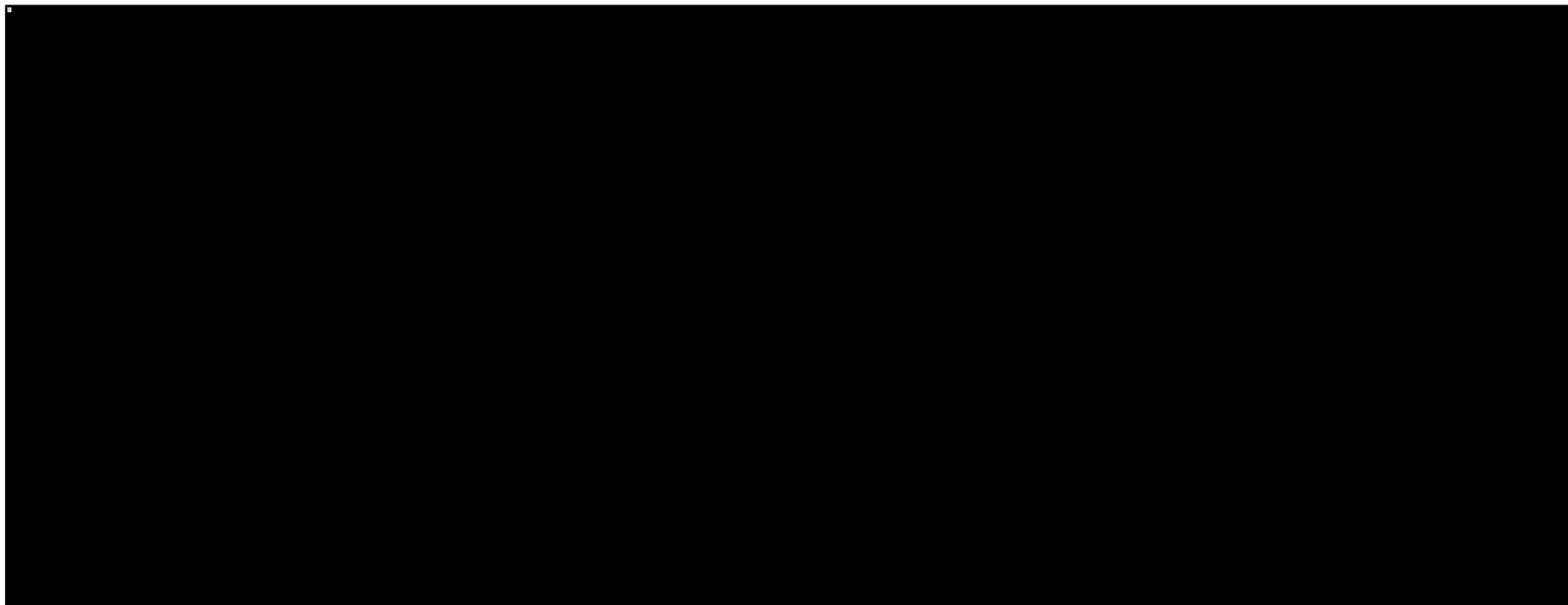
[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



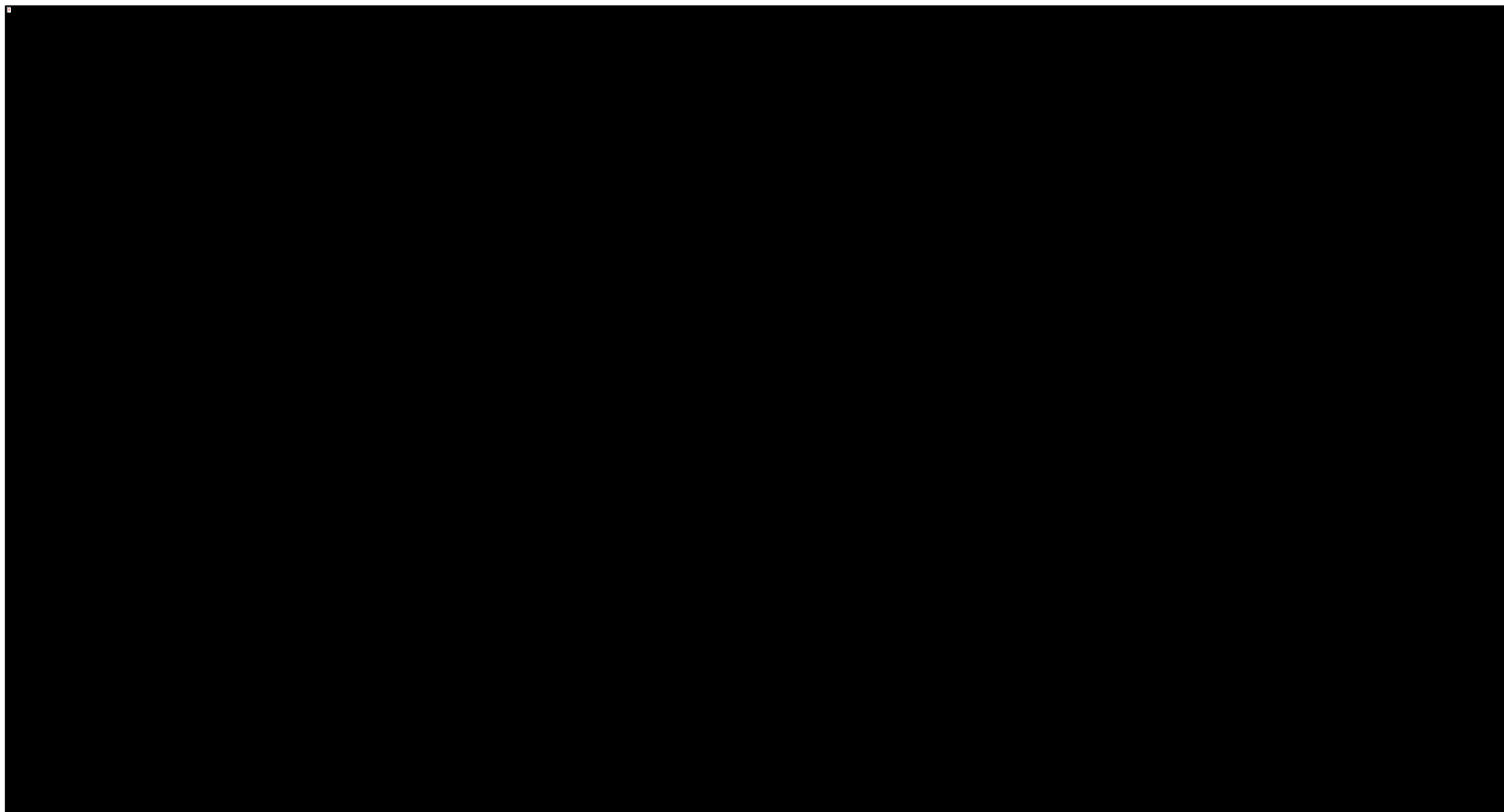
Wykres 164. Zestawienie zmiany wyniku skali HAQ-DI w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

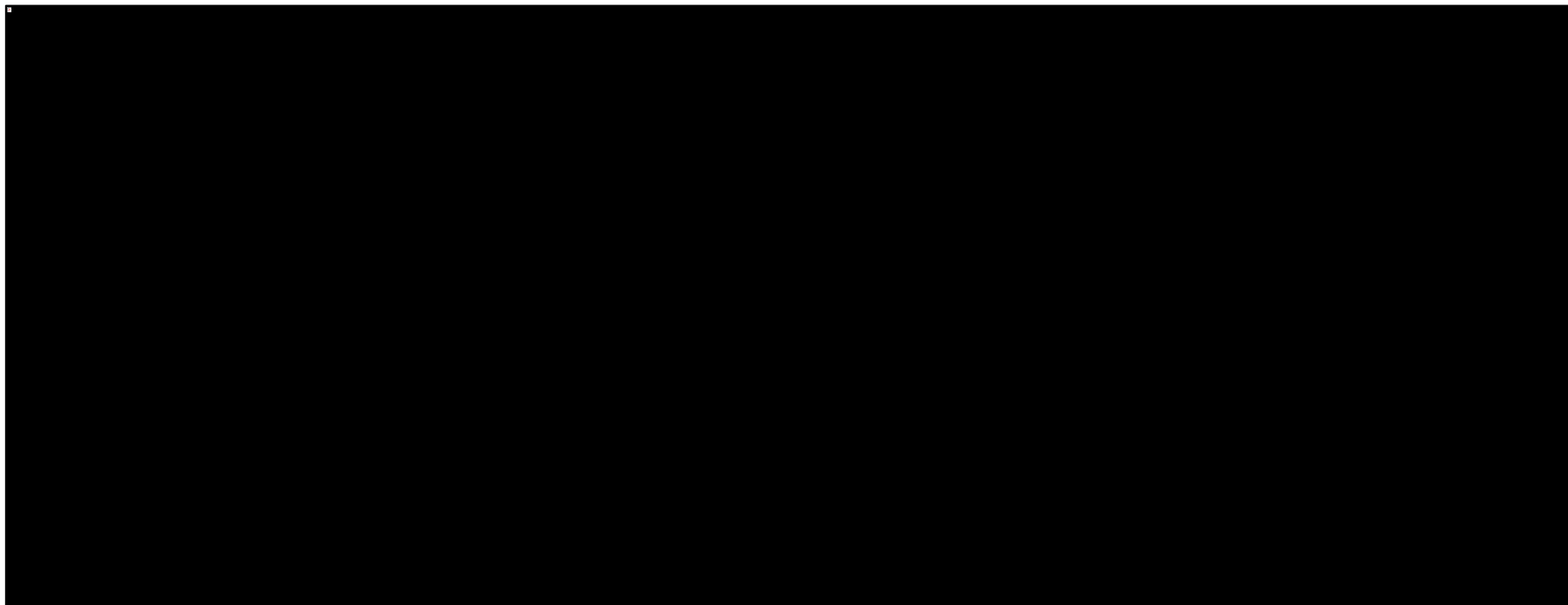
Wykres 165. Zestawienie wielkości efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

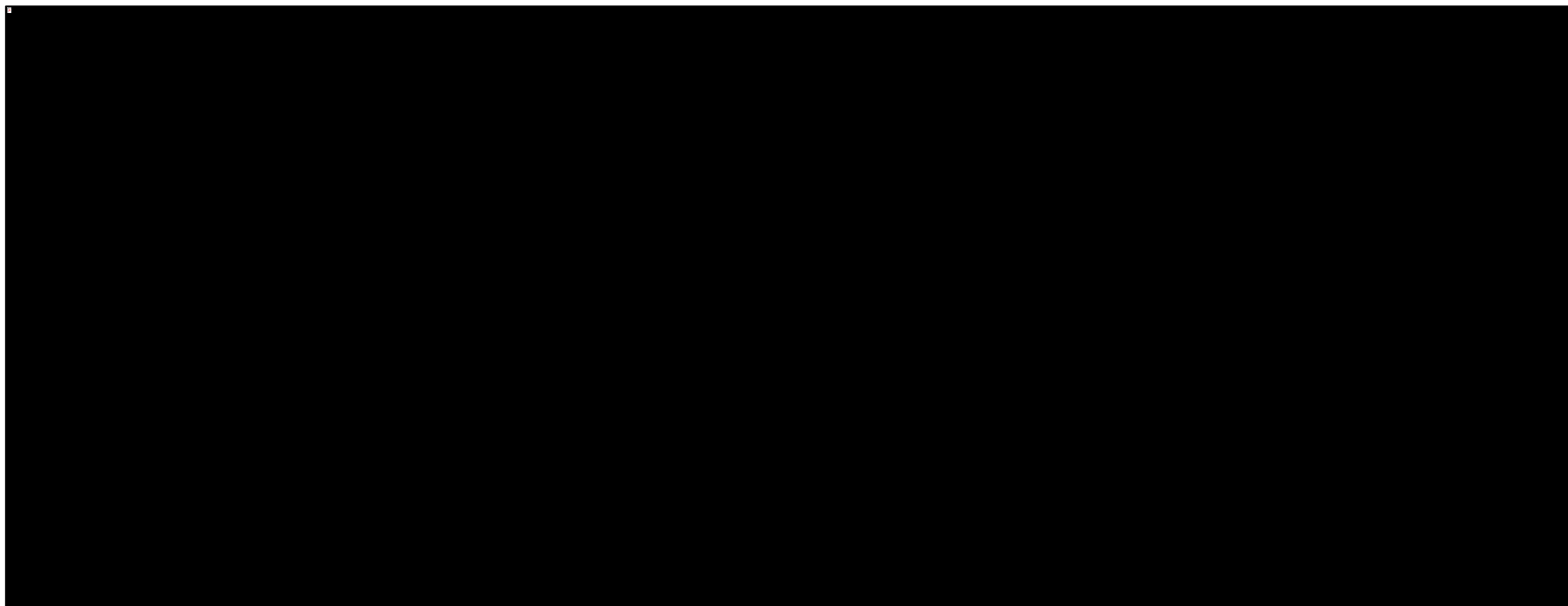
Wykres 166. Ogólna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

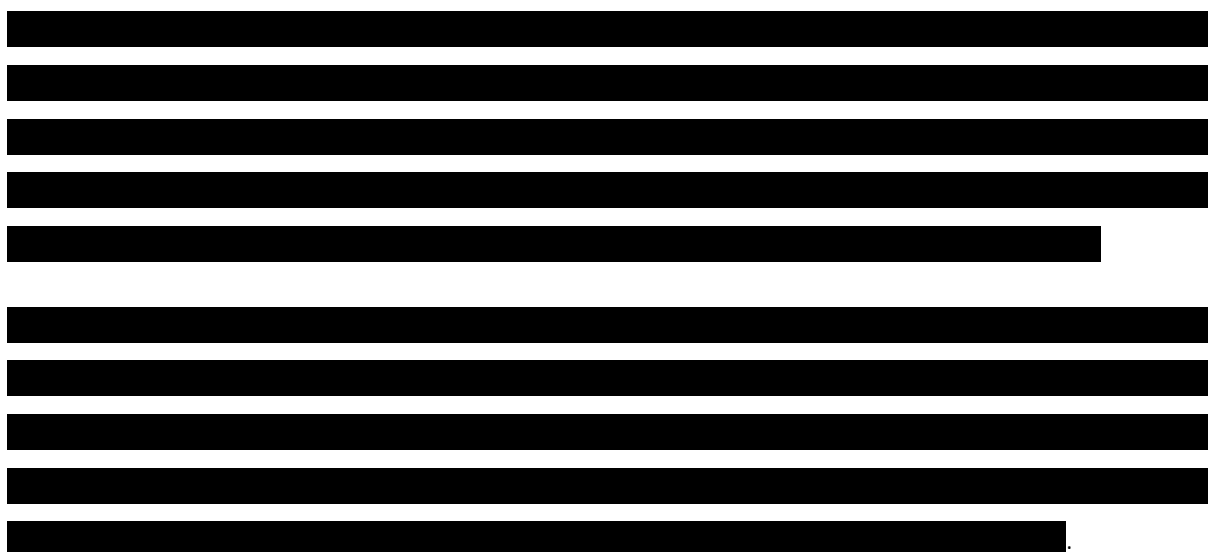
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 167. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.3.4.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W ramach porównania pośredniego oceny jakości życia (wyrażonej oceną zmian wyniku wskaźnika HAQ-DI) rozpatrywano modele bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających, oraz modele dopasowane względem efektu w grupie placebo – w obu przypadkach rozpatrywano warianty z założeniem efektów stałych (*fixed*) lub efektów losowych (*random*), w związku z czym łącznie rozpatrywano 4 modele. W tabeli poniżej zestawiono parametry pozwalające porównać dopasowanie poszczególnych modeli do analizowanych danych oraz wybrać preferowany model – został on wyróżniony błękitnym kolorem.

Tabela 118. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena jakości życia na podstawie wskaźnika HAQ-DI.

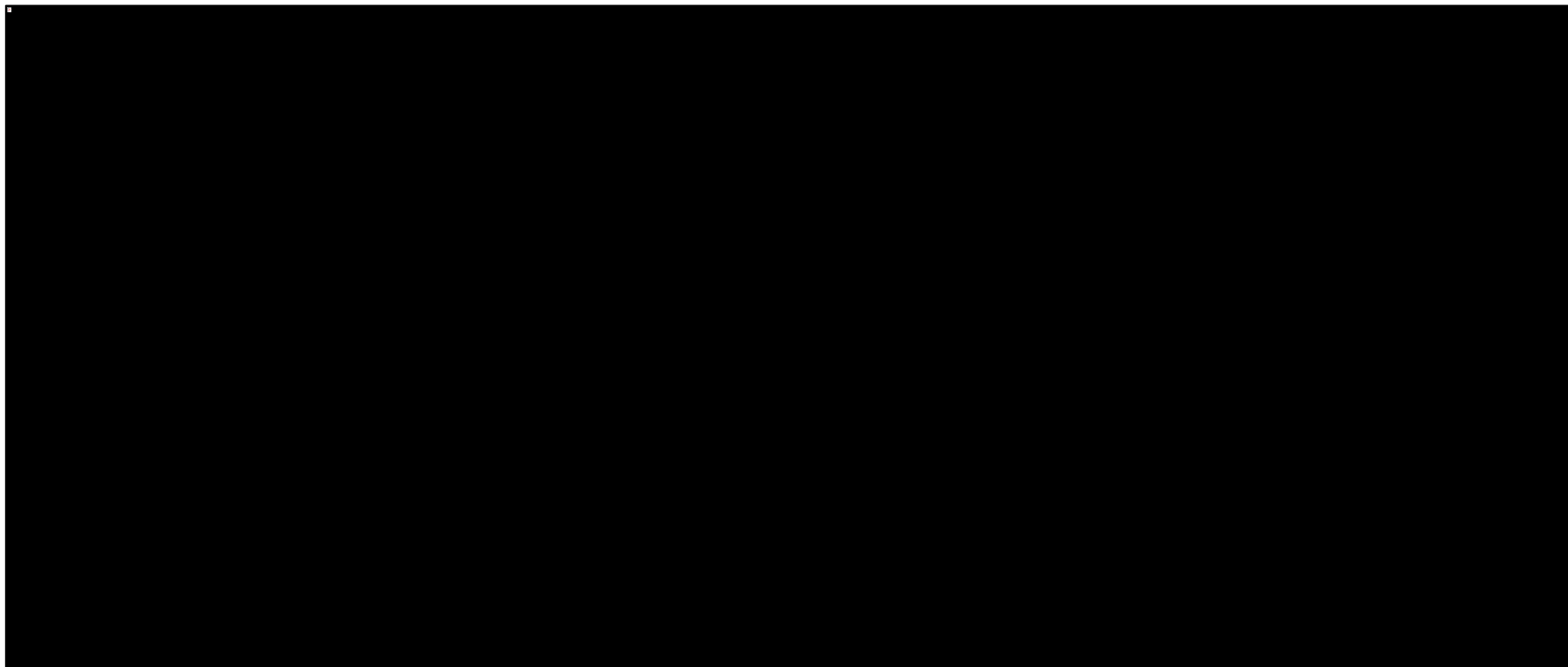
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

### 6.3.4.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 6.3.4.5.1 Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI – różnica zmian

W tabeli poniżej zamieszczono wynik oceny porównania pośredniego dla jakości życia – różnicę pomiędzy analizowanymi interwencjami w zmianie wyniku HAQ-DI. W komórkach tabeli zaprezentowano różnicę średnich zmian wyniku HAQ-DI pomiędzy interwencją określoną w kolumnie tabeli, a interwencją określoną w wierszu tabeli, wraz z jej 95% przedziałem wiarygodności (CrI). Komórki zawierające istotny statystycznie wynik wyróżniono różowym kolorem. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach odzwierciedlała ranking ich skuteczności, od najbardziej do najmniej skutecznej.

Wykres 168. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wskaźnika HAQ-DI.



Tremfya® (guselkumab)

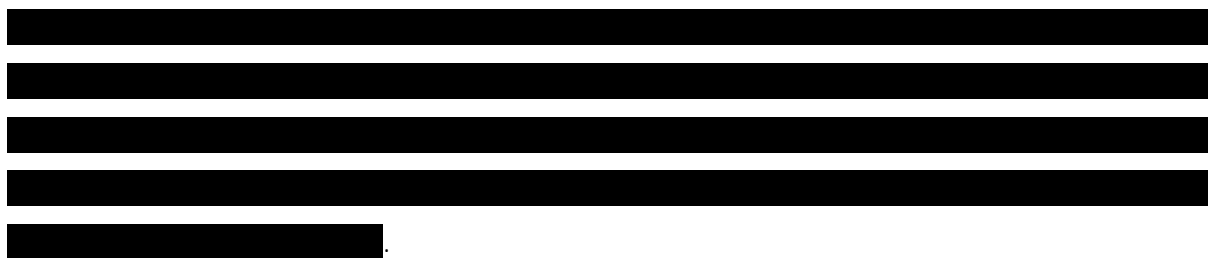
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Szczegółowe wyniki porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanego co 8 tygodni, będącego interwencją ocenianą w niniejszej analizie, z interwencjami uznanymi za komparatory przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 169. Różnica średnich zmian wyniku HAQ-DI, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.







### 6.3.4.5.2 Zmiana wyniku HAQ-DI dla poszczególnych interwencji

W tabeli poniżej podsumowano obliczone w wyniku porównania pośredniego zmiany wyniku HAQ-DI w poszczególnych interwencjach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 119. Zmiana wyniku HAQ-DI w poszczególnych grupach interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

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



### 6.3.4.5.3 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W ramach prowadzonej metaanalizy wykonano również obliczenia wskazujące na prawdopodobieństwo, że guselkumab będzie lepszy niż określony komparator uwzględniony w sieci porównania pośredniego. Wyniki tej oceny podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 120. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena jakości życia i niepełnosprawności przy pomocy wskaźnika HAQ-DI.

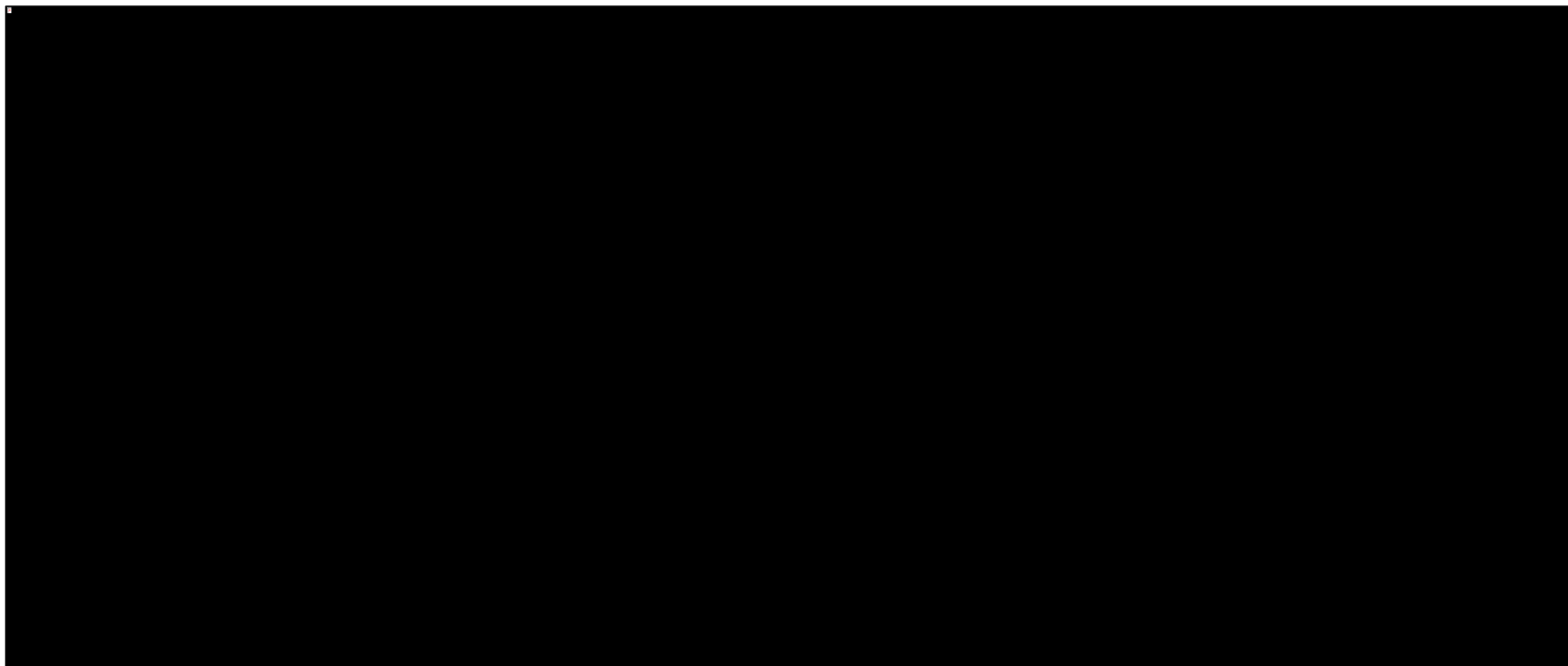
### 6.3.4.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach oceny heterogeniczności danych uwzględnionych w sieci porównania pośredniego przeprowadzono analizę spójności danych, wykorzystując modele zakładające spójność oraz niespójność danych (odpowiednio *consistency model* oraz *inconsistency model*) i porównując ich wyniki. W tabeli poniżej zestawiono parametry opisujące stopień dopasowania danego modelu do analizowanych danych.

Tabela 121. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań, ocena jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.

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

Wykres 170. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

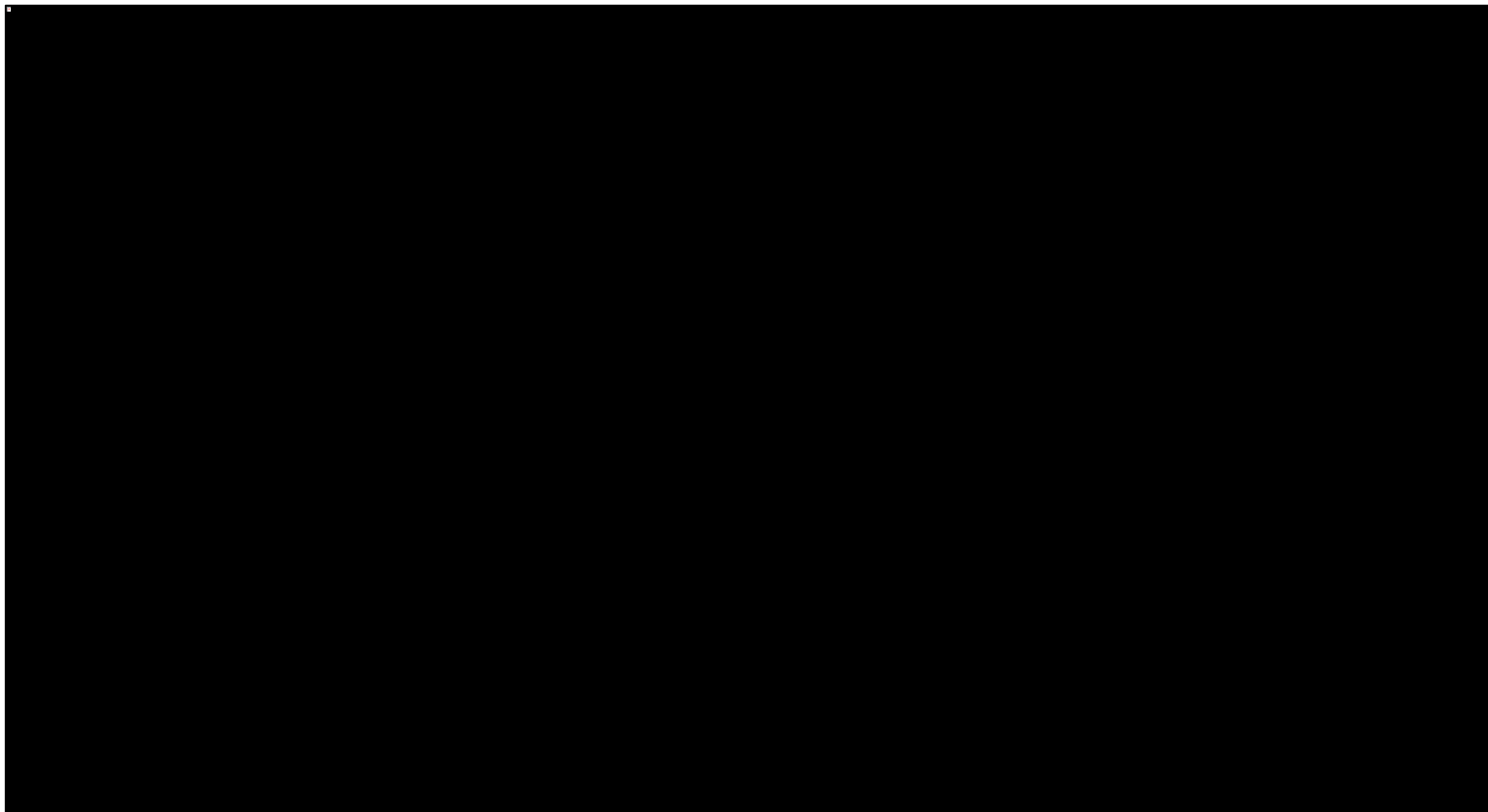


### 6.3.5 Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali *van der Heijde-Sharp* (vdH-S)

#### 6.3.5.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 171. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim odpowiedzi radiologicznej w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.5.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny odpowiedzi radiologicznej według zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S) – wartość zmiany wraz z jej błędem standardowym. Niższy wynik oznaczał poprawę wyniku ocenianej skali.

Tabela 123. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi radiologicznej w skali vdH-S.

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

Tremfya® (guselkumab) | w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



---

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

---

### 6.3.5.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

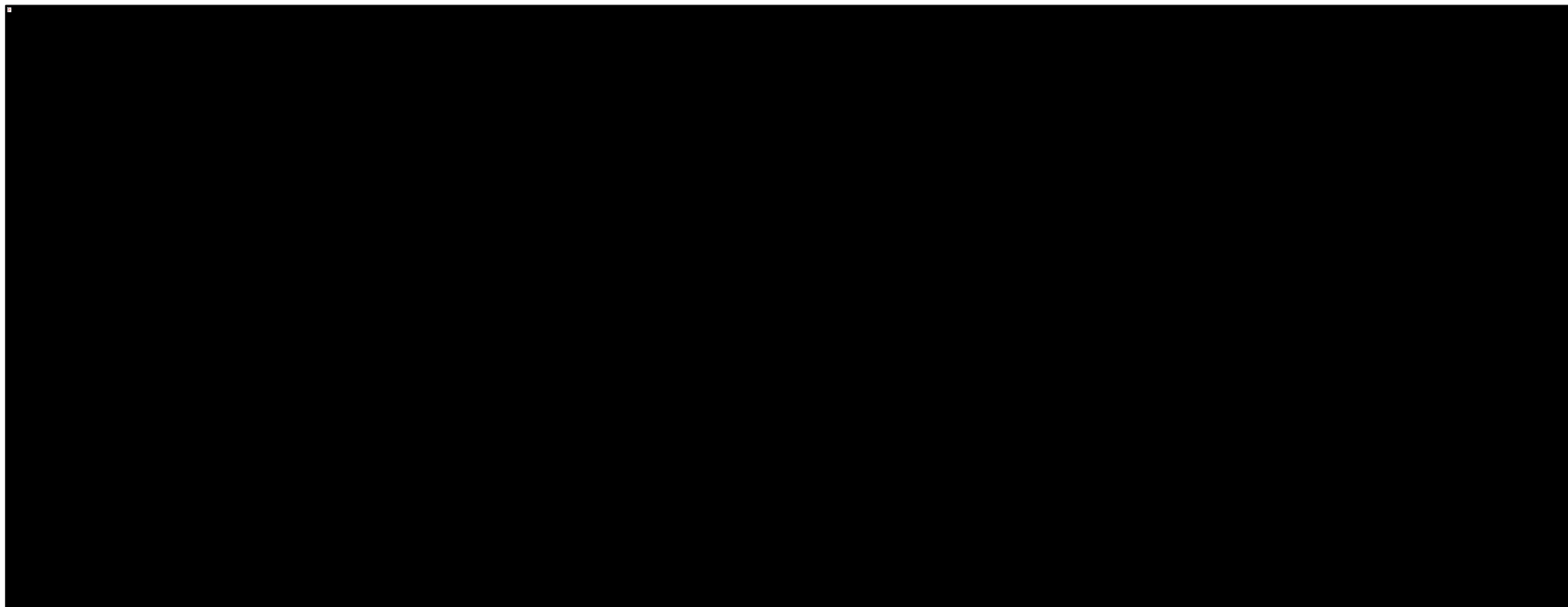
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

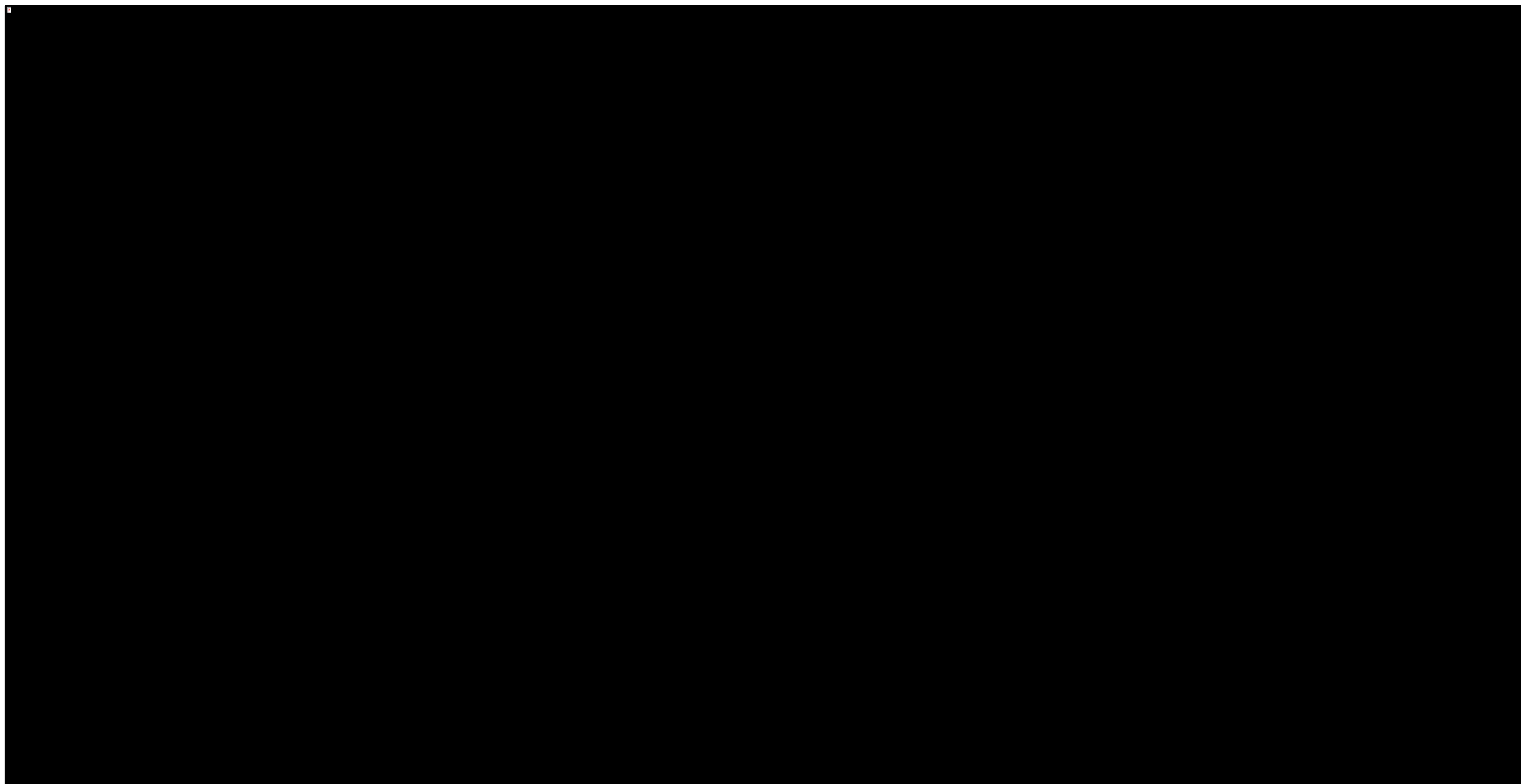
Wykres 172. Zestawienie zmian wyniku vdH-S w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 173. Zestawienie wielkości efektu (zmian wyniku skali vdH-S) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[REDACTED]

#### 6.3.5.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

Autorzy analizy sieciowej wykorzystali tylko jeden model obliczeń w porównaniu pośrednim zmiany wyniku skali vdH-S – model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających. Ocenę stopnia dopasowania tego modelu do analizowanych danych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych.

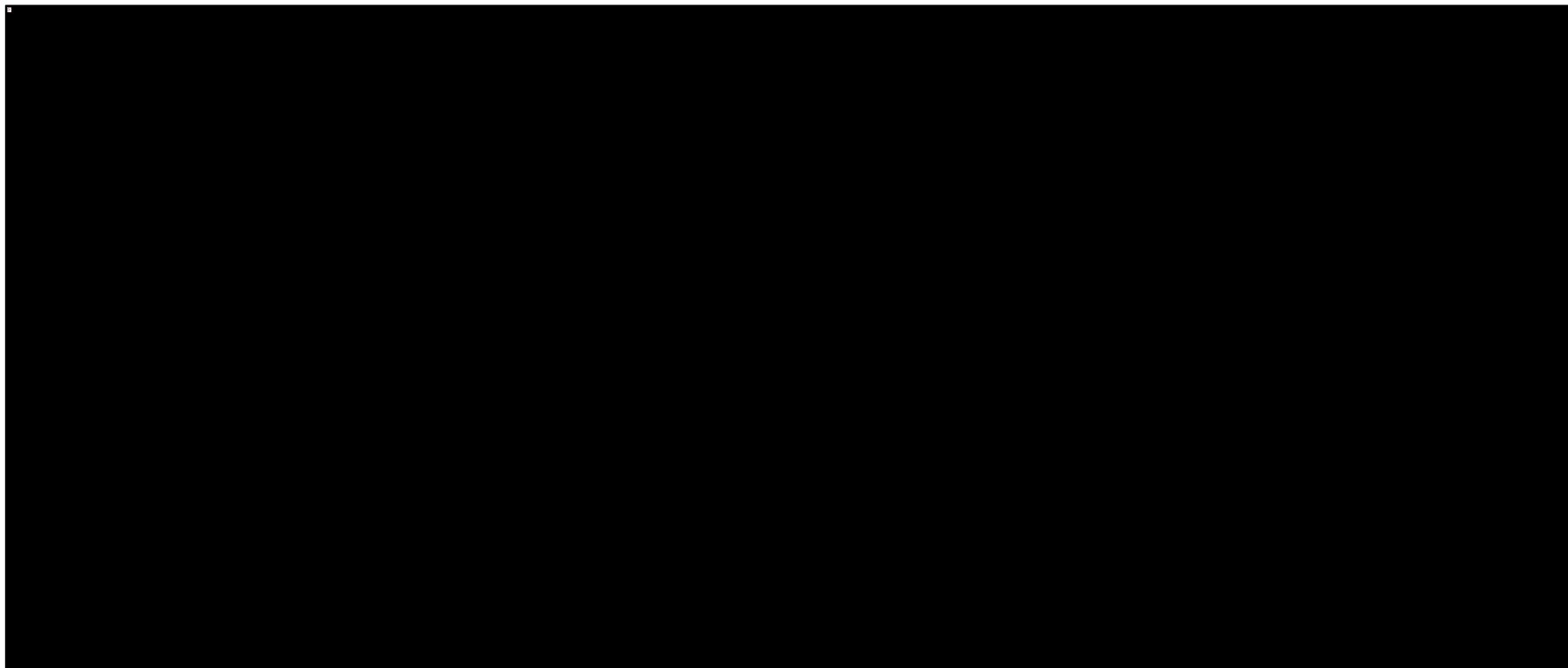
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 6.3.5.5 Wyniki porównania pośredniego

##### 6.3.5.5.1 Odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S) – różnica zmian

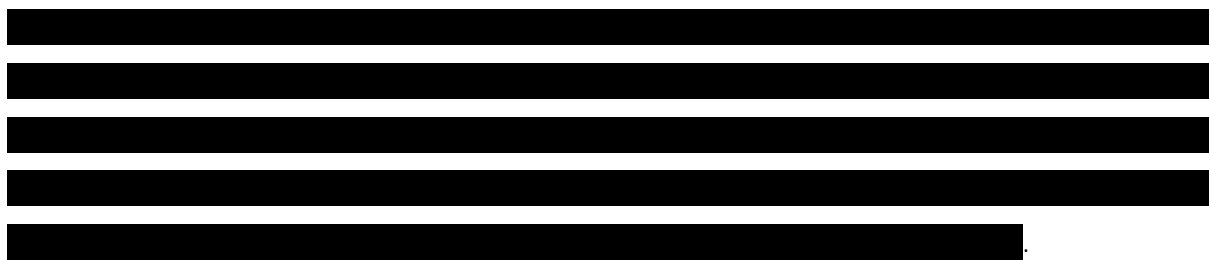
Wyniki porównania pośredniego dla oceny poprawy zmian chorobowych podsumowano w tabeli poniżej. W poszczególnych komórkach zestawiono różnice w zmianie wyniku skali vdH-S pomiędzy interwencją określoną w kolumnie tabeli i interwencją określoną w wierszu tabeli. Komórki zawierające istotne statystycznie wyniki wyróżniono kolorem różowym. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking ich skuteczności w zakresie poprawy zmian chorobowych w stawach, od najbardziej do najmniej skutecznej.

Wykres 174. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wyniku skali vdH-S.



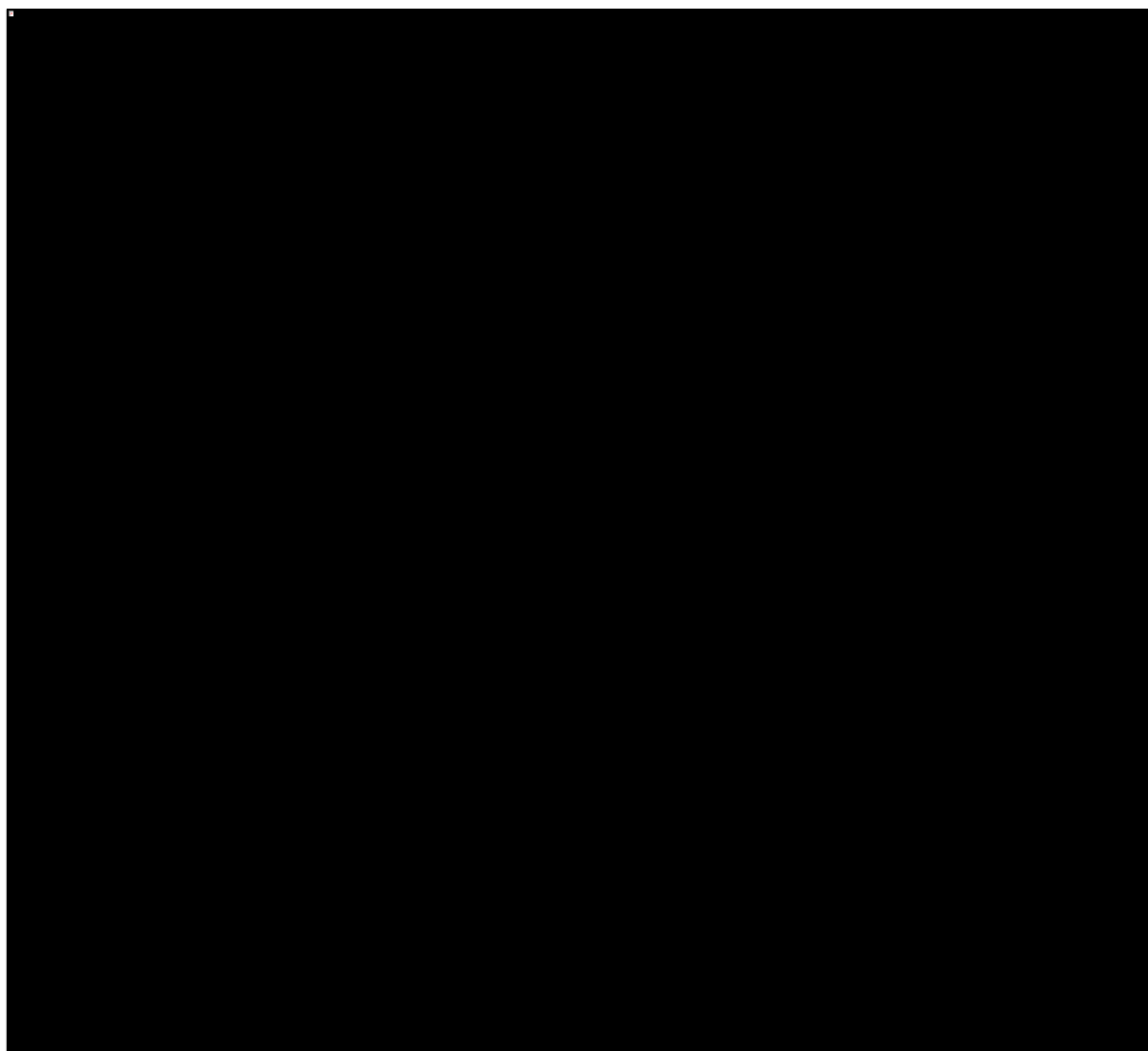
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki porównania GUS 100 Q8W z aktywnymi interwencjami, wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie.

Wykres 175. Różnica średnich zmian wyniku skali vdH-S, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.3.5.5.2 Zmiana wyniku skali vdH-S dla poszczególnych interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono absolutne zmiany wyniku skali vdH-S dla poszczególnych interwencji, uzyskane w wyniku obliczeń porównania pośredniego.

Tabela 125. Zmiana wyniku skali vdH-S w poszczególnych grupach interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



### 6.3.5.5.3 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W ramach prowadzonej metaanalizy wykonano również obliczenia wskazujące na prawdopodobieństwo, że guselkumab będzie lepszy niż określony komparator uwzględniony w sieci porównania pośredniego. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 126. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena zmian wyniku skali vdH-S.

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

### 6.3.5.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach oceny heterogeniczności danych uwzględnionych w sieci porównania pośredniego przeprowadzono analizę spójności danych, wykorzystując modele zakładające spójność oraz niespójność danych (odpowiednio *consistency model* oraz *inconsistency model*) i porównując ich wyniki. W tabeli poniżej zestawiono parametry opisujące stopień dopasowania danego modelu do analizowanych danych.

Tabela 127. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań, ocena jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.

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



---

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

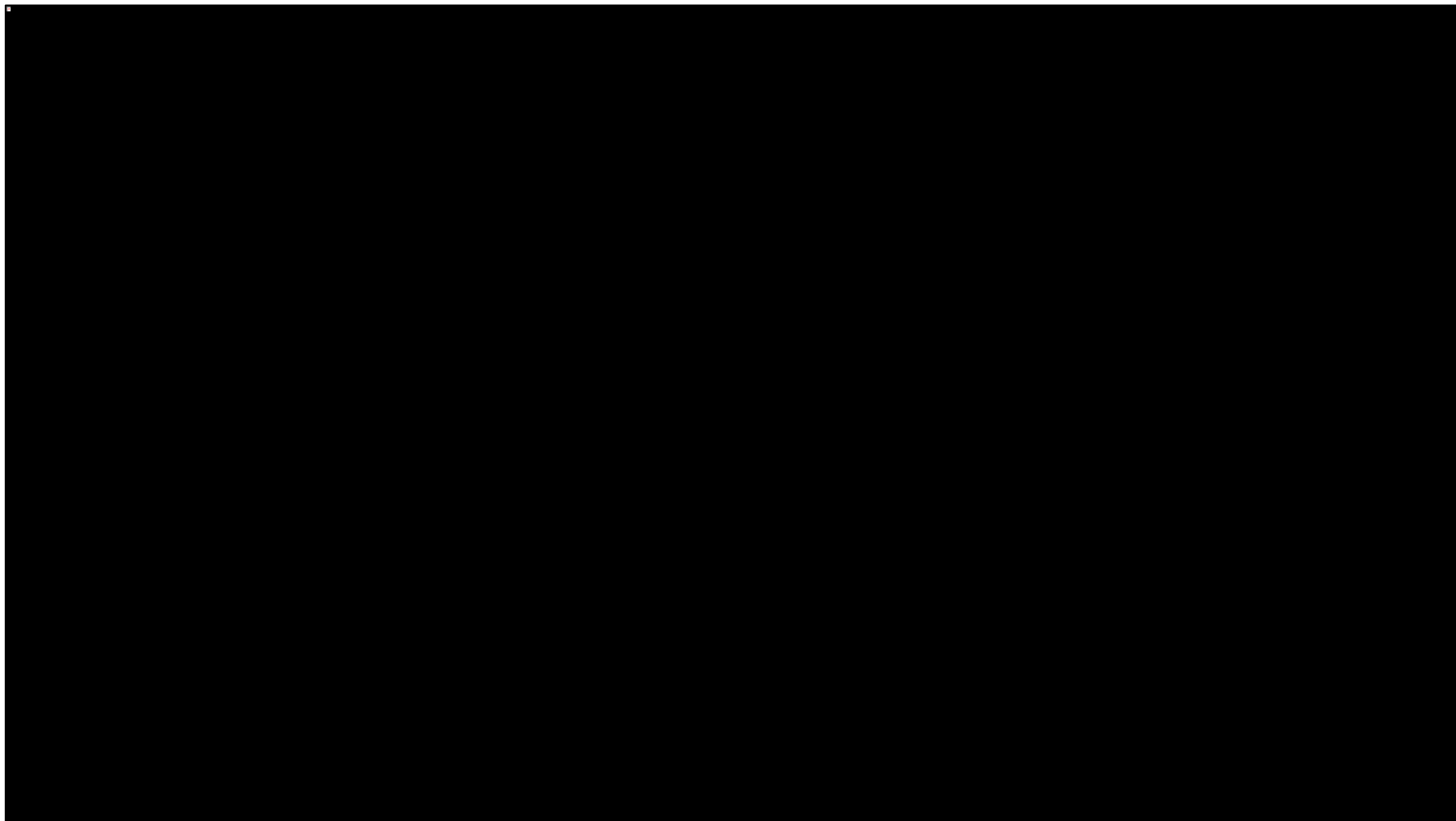
## 6.4 Bezpieczeństwo

### 6.4.1 Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

#### 6.4.1.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 176. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ogółem.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.4.1.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych – liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Tabela 128. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia AEs.

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

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

6.4.1.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

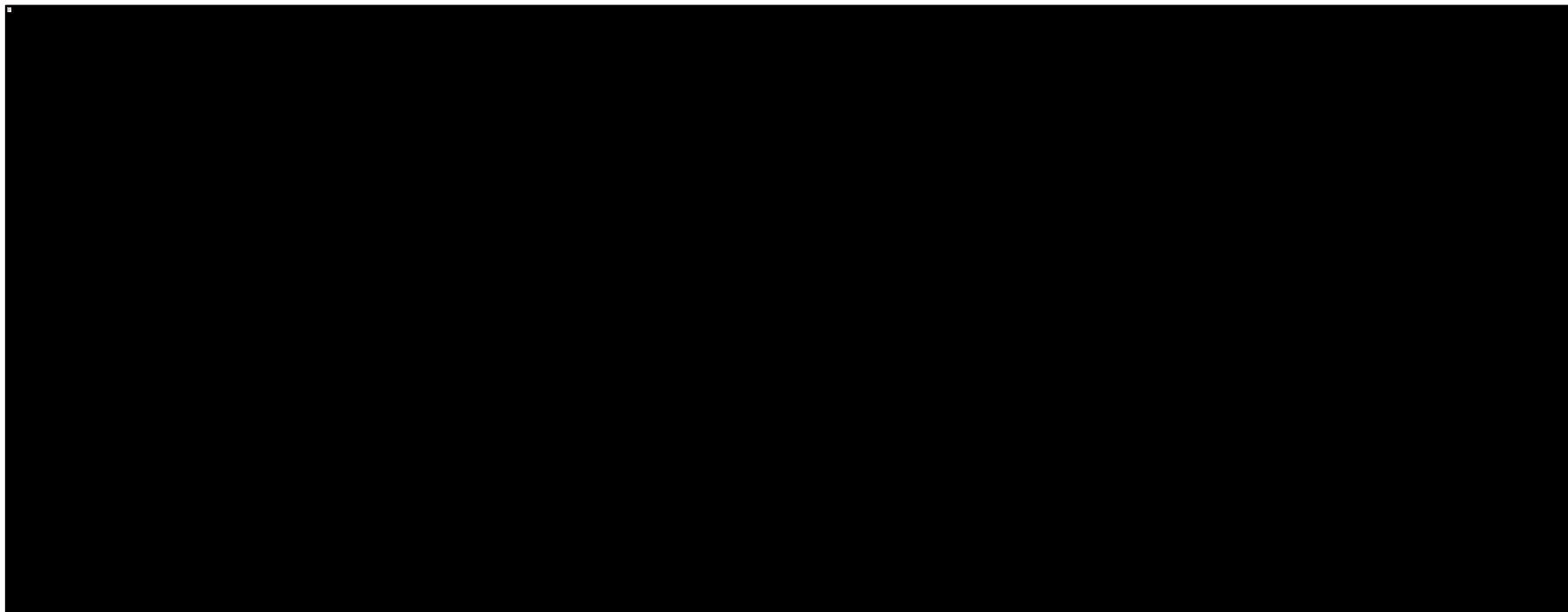
[REDACTED]

[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

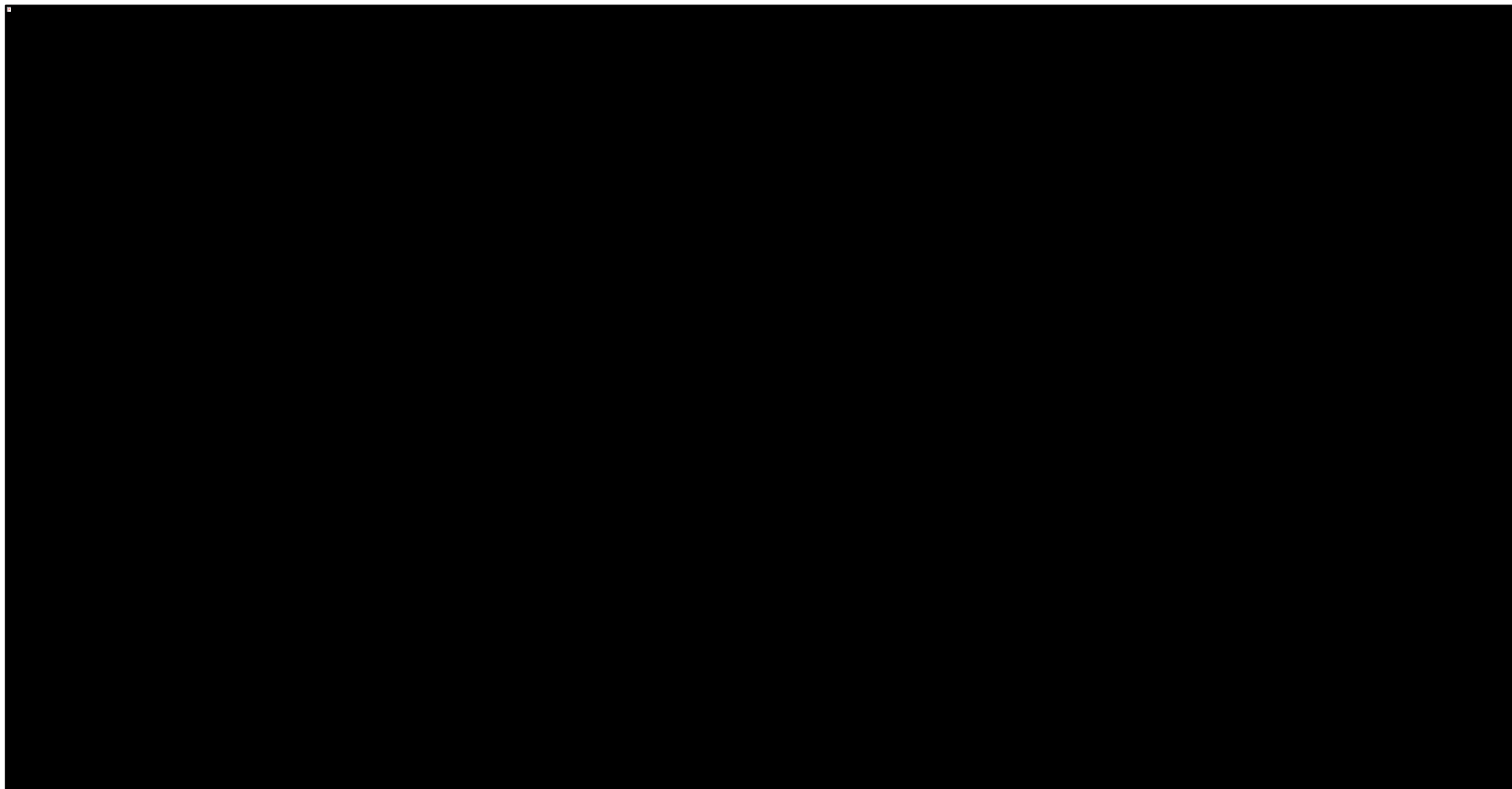
Wykres 177. Zestawienie odsetka pacjentów z AEs w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 178. Zestawienie ryzyka wystąpienia AEs w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.

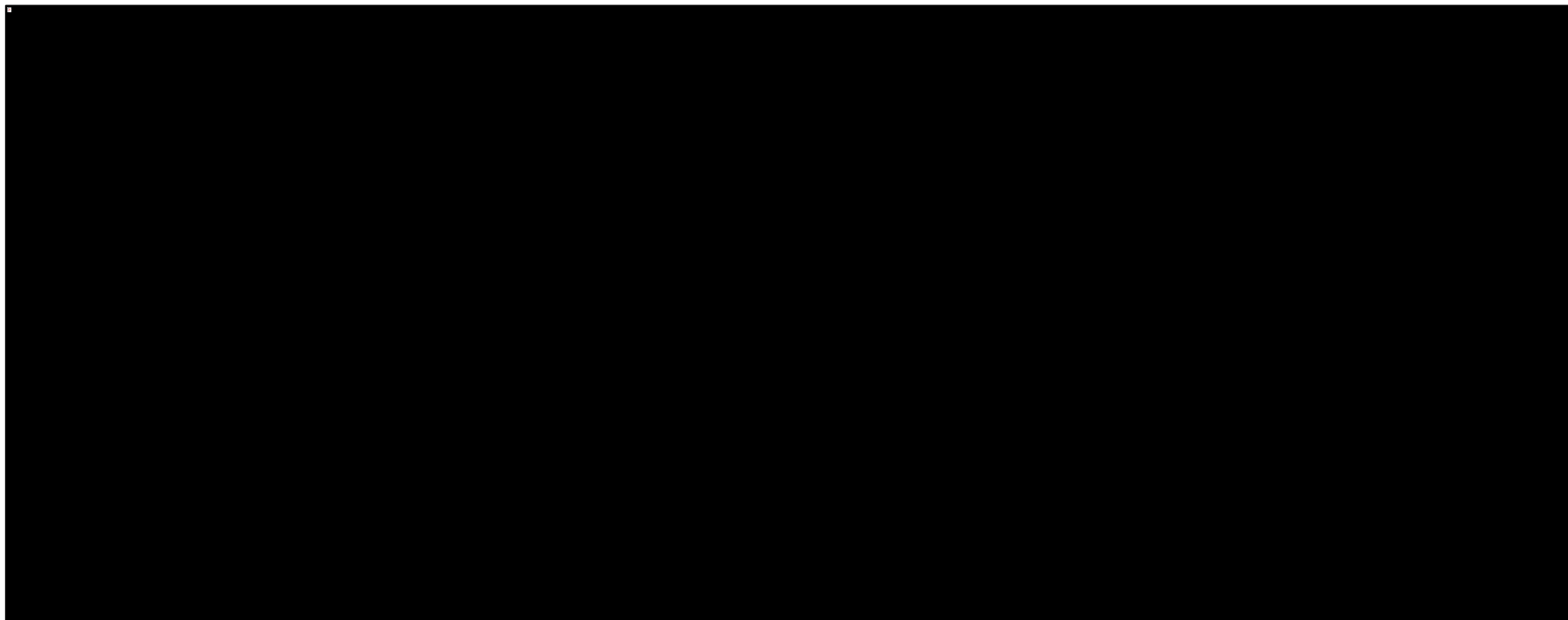


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



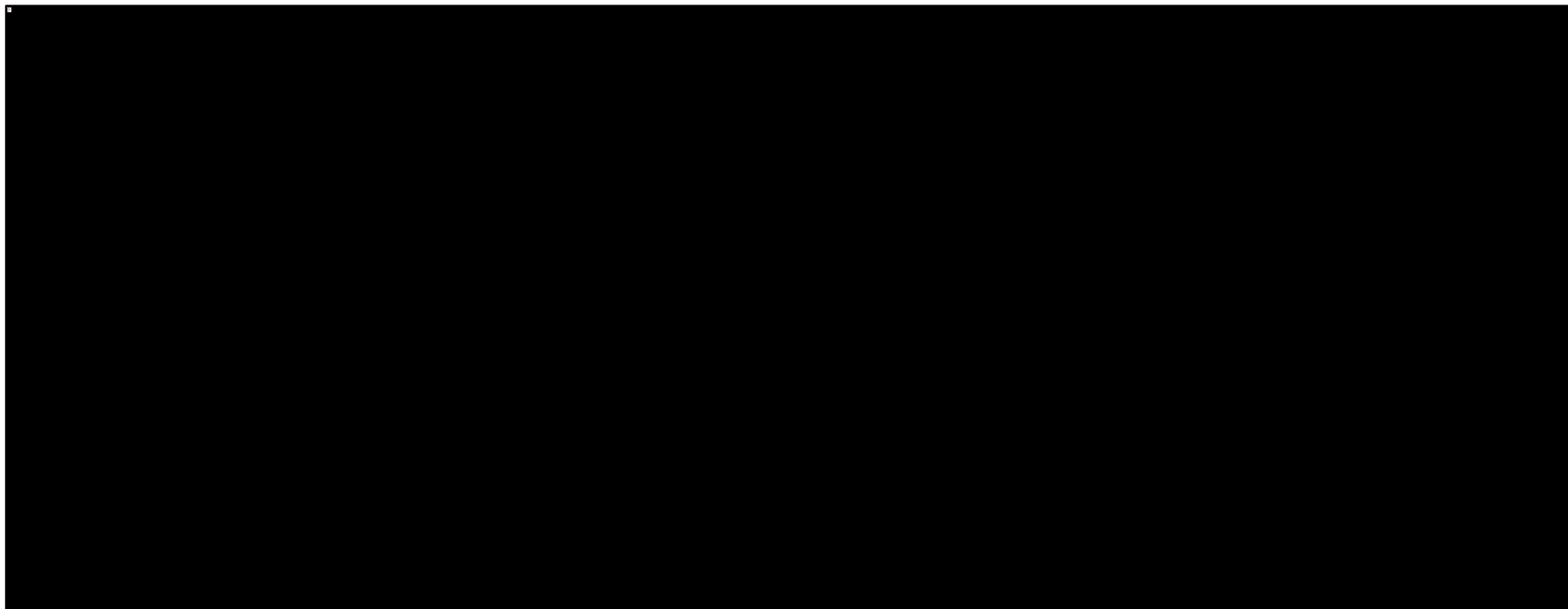
Wykres 179. Ogólna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia AEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

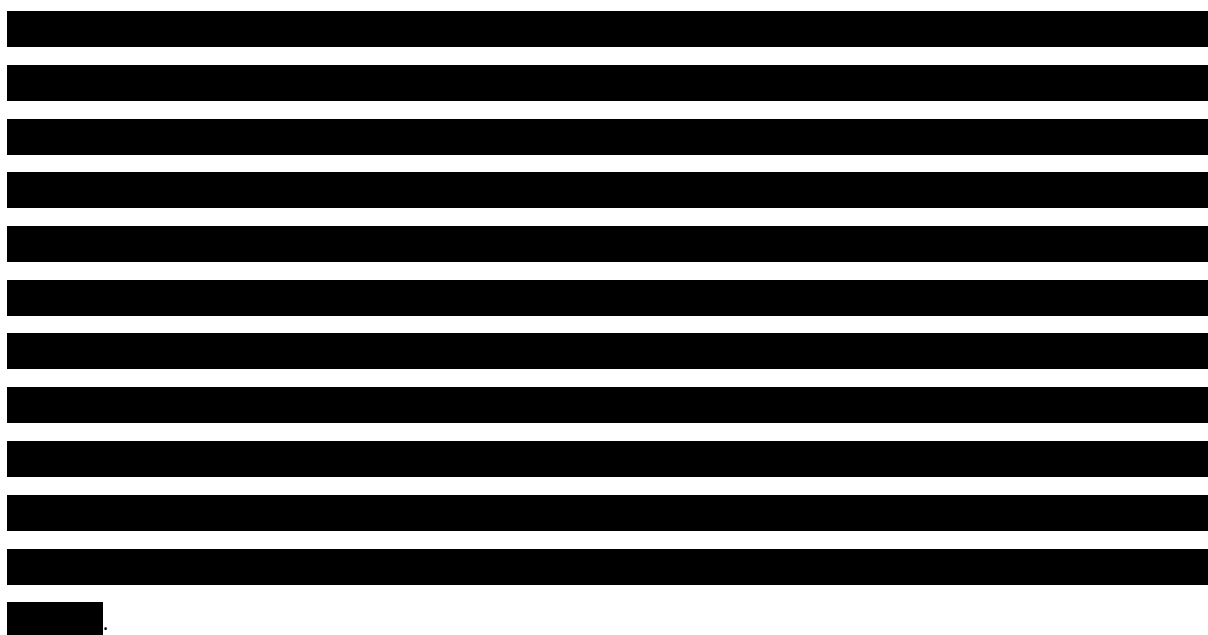
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 180. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia AEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 6.4.1.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W ramach porównania pośredniego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych rozpatrywano cztery modele: bez dopasowania i z dopasowaniem względem efektu wyjściowego w grupie placebo (metaregresja), w wariantach z założeniem modelu efektów stałych (*fixed*) lub modelu efektów losowych (*random*). W tabeli poniżej zestawiono parametry tych modeli, które pozwalały porównać je i wybrać wariant najlepiej dopasowujący dane. Wybrany preferowany model obliczeń wyróżniono błękitnym kolorem.

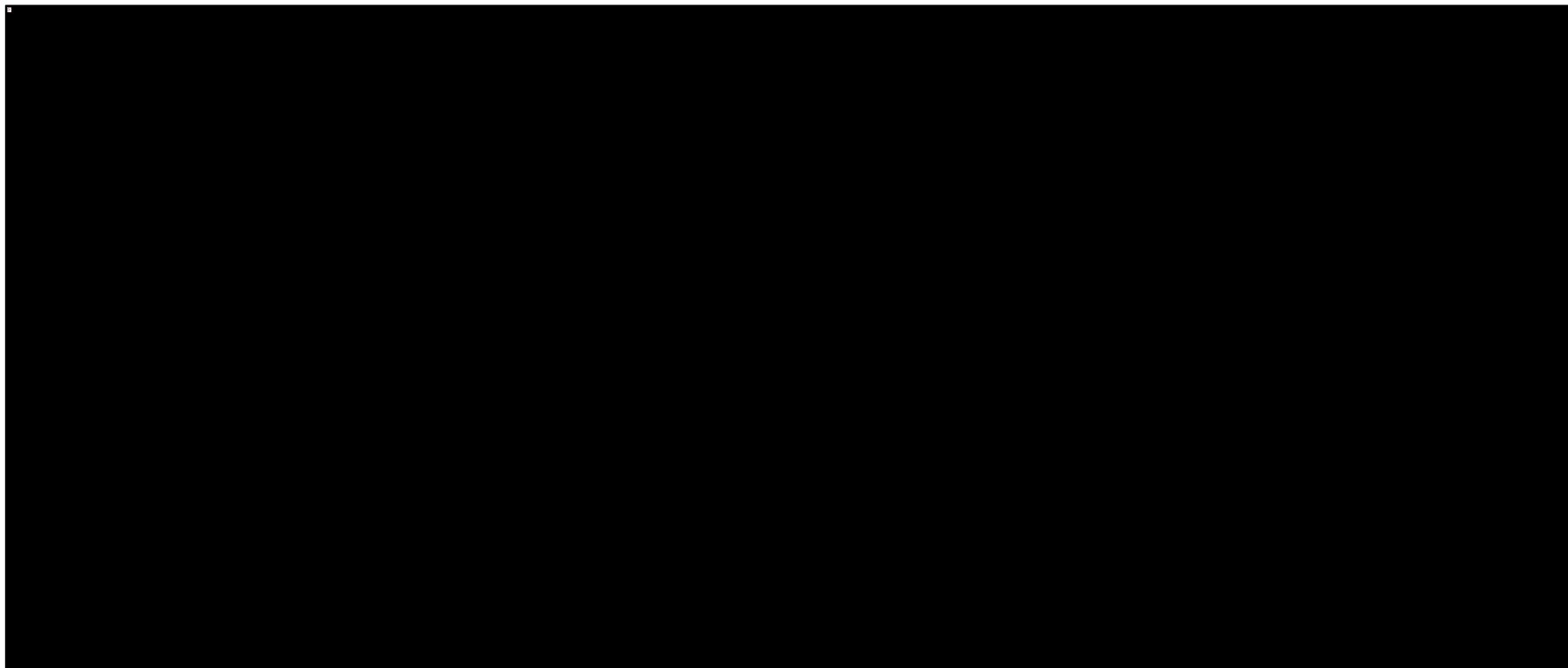
Tabela 129. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena ryzyka wystąpienia AEs.

### 6.4.1.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 6.4.1.5.1 Ryzyko wystąpienia AEs ogółem

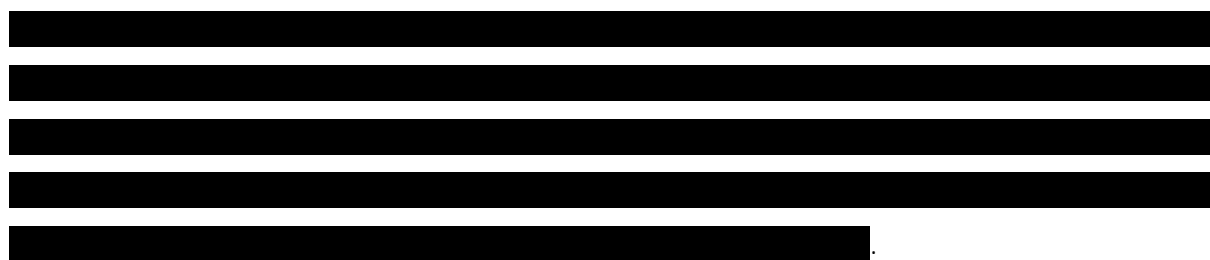
W tabeli poniżej zamieszczono wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, bez względu na stopień nasilenia (AEs). W komórkach tabeli przedstawiono wynik porównania ryzyka względnego wystąpienia AEs pomiędzy interwencją określoną w kolumnie tabeli, a interwencją określoną w wierszu tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono różowym kolorem, natomiast kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ich ranking bezpieczeństwa (uszeregowanie od najbardziej bezpiecznej).

Wykres 181. Wynik porównań poszczególnych interwencji – ryzyko względne wystąpienia AEs.



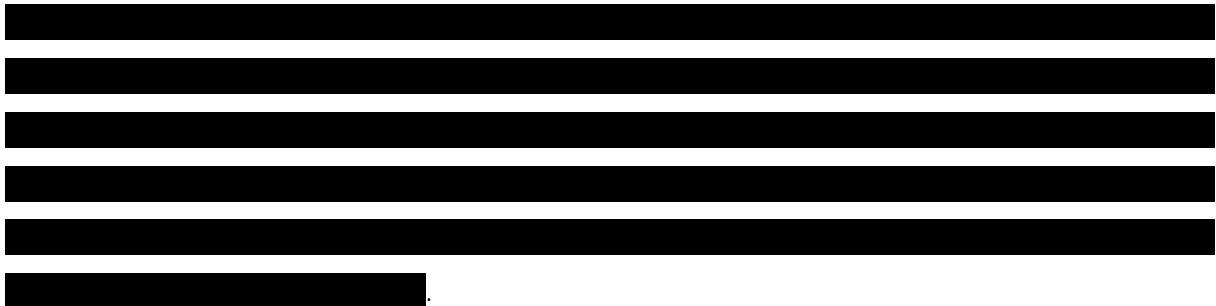
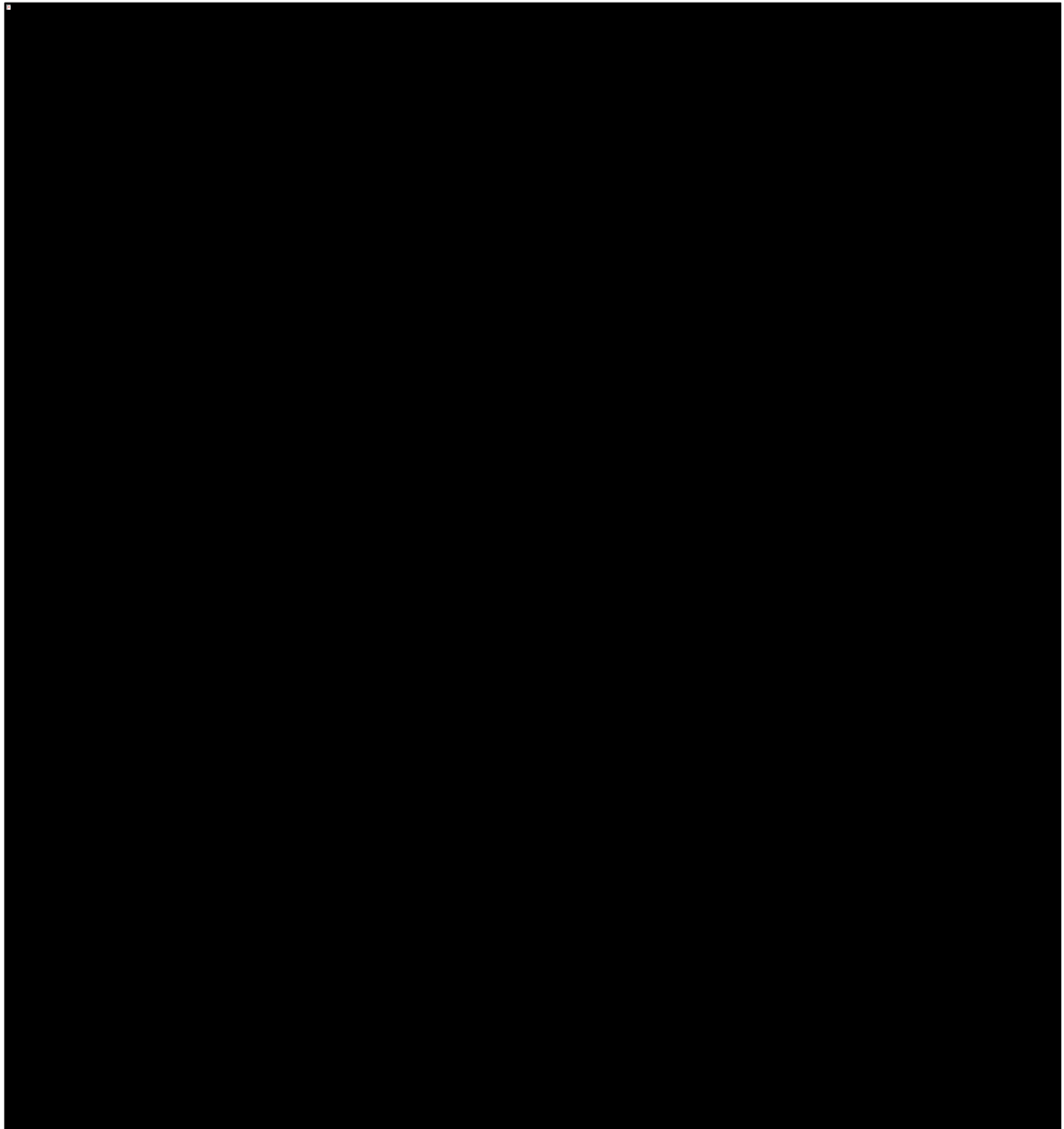
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej zebrano wyniki porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanego co 8 tygodni (której to interwencji dotyczyła niniejsza analiza) ze wszystkimi interwencjami porównania pośredniego, które przyjęto jako komparatory w niniejszej analizie.

Wykres 182. Ryzyko względne wystąpienia AEs, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





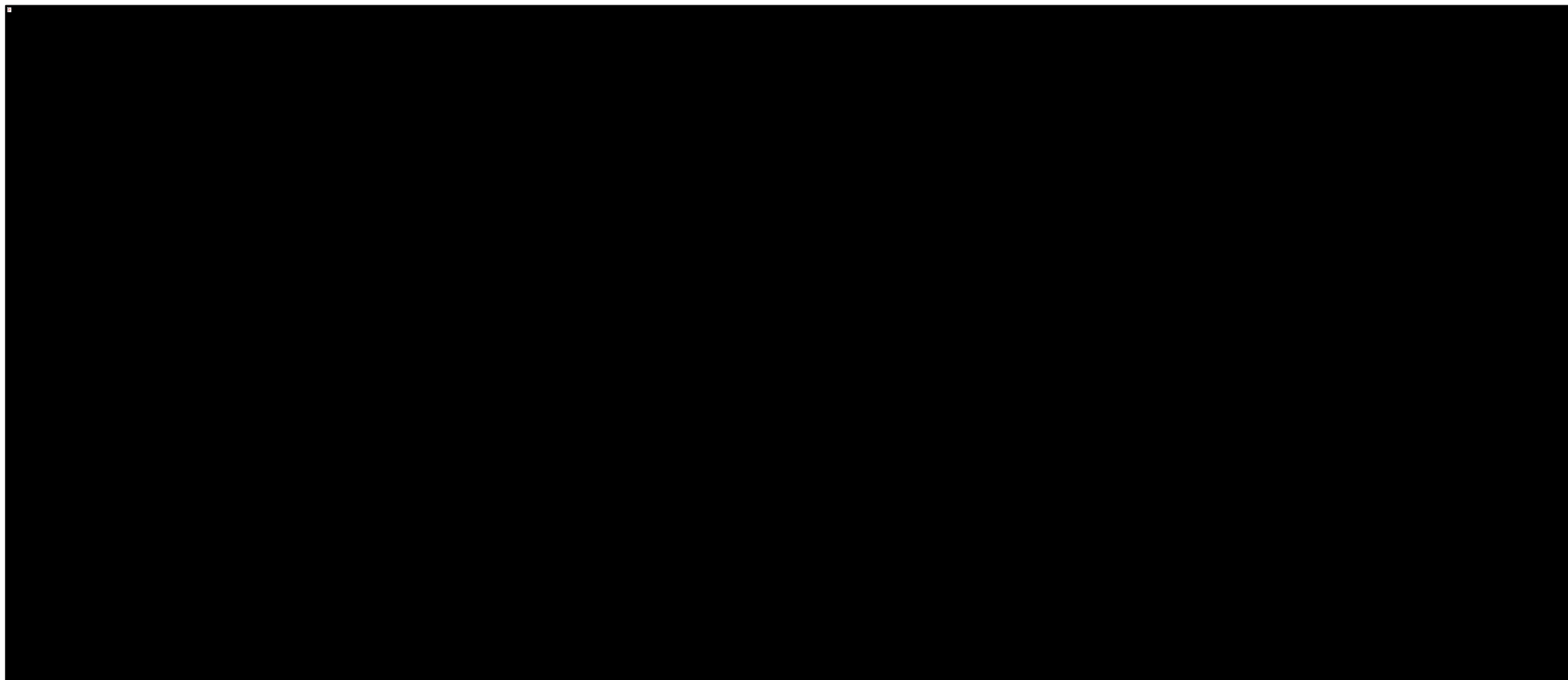


Tabela 132. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań; ocena ryzyka wystąpienia AEs.

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

Na wykresie poniżej przedstawiono również zależności odchyleń resztowych dla poszczególnych punktów danych w modelu niespójności, od modelu spójności. Część punktów leżała nad prostą wyznaczającą jednakowy udział odchyleń danego punktu w całkowitym odchyleniu resztowym obu modeli, a część pod prostą, co mogło wskazywać na nieznaczne odchylenia od pełnej zgodności obu modeli.

Wykres 183. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ryzyka wystąpienia AEs.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

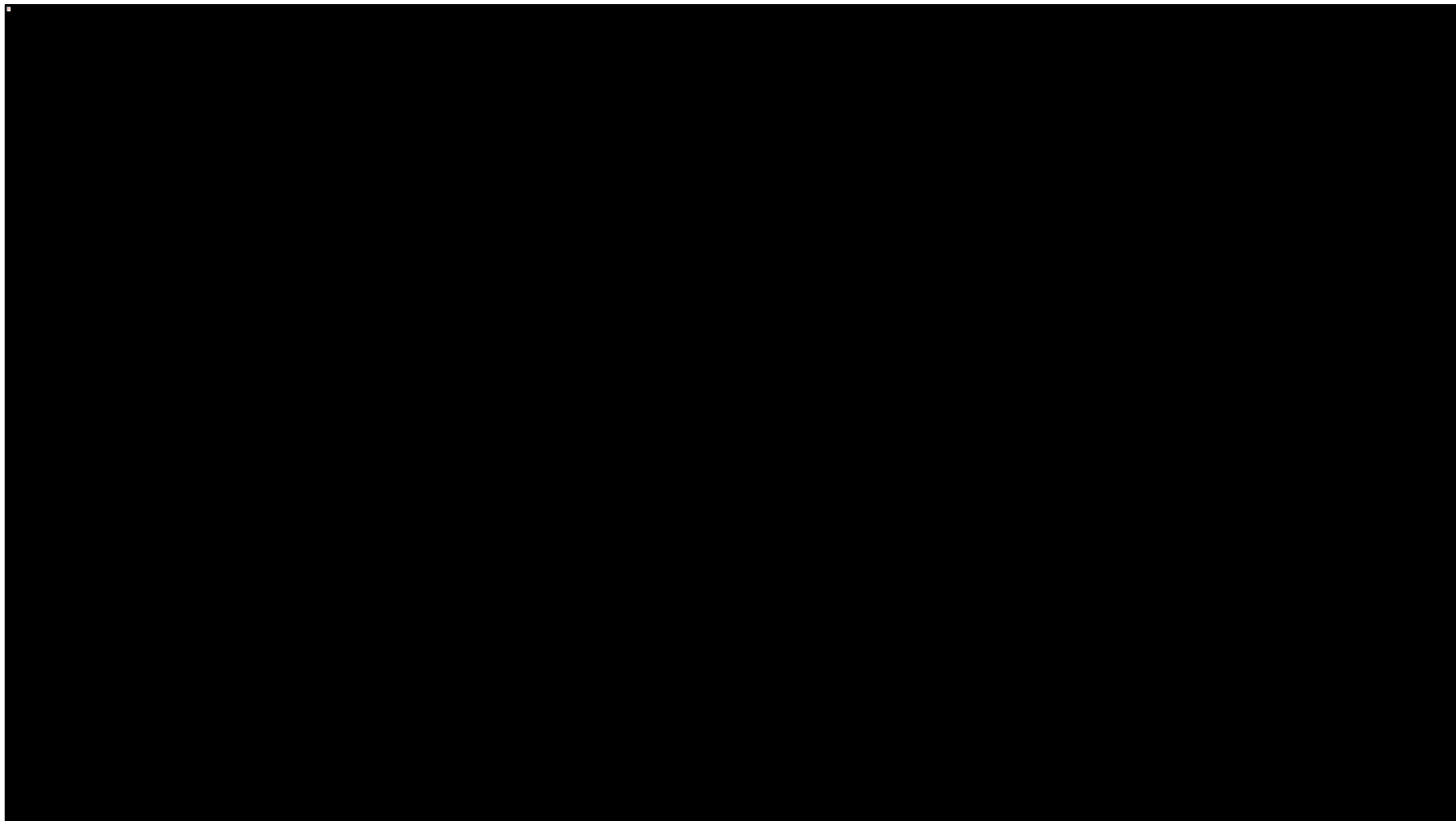


## 6.4.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

### 6.4.2.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy



Wykres 184. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 6.4.2.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe – odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w poszczególnych ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 134. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia SAEs.

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

Tremfya® (guselkumab) | w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





---

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

---

### 6.4.2.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

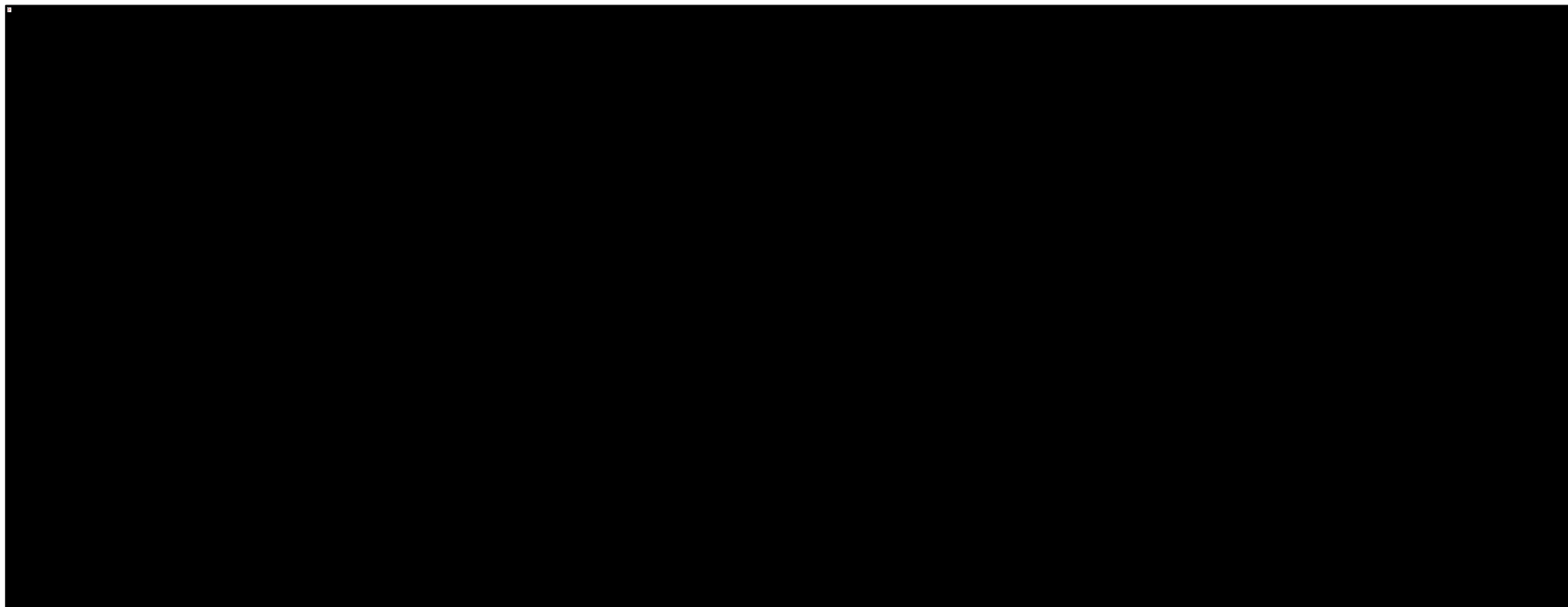
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

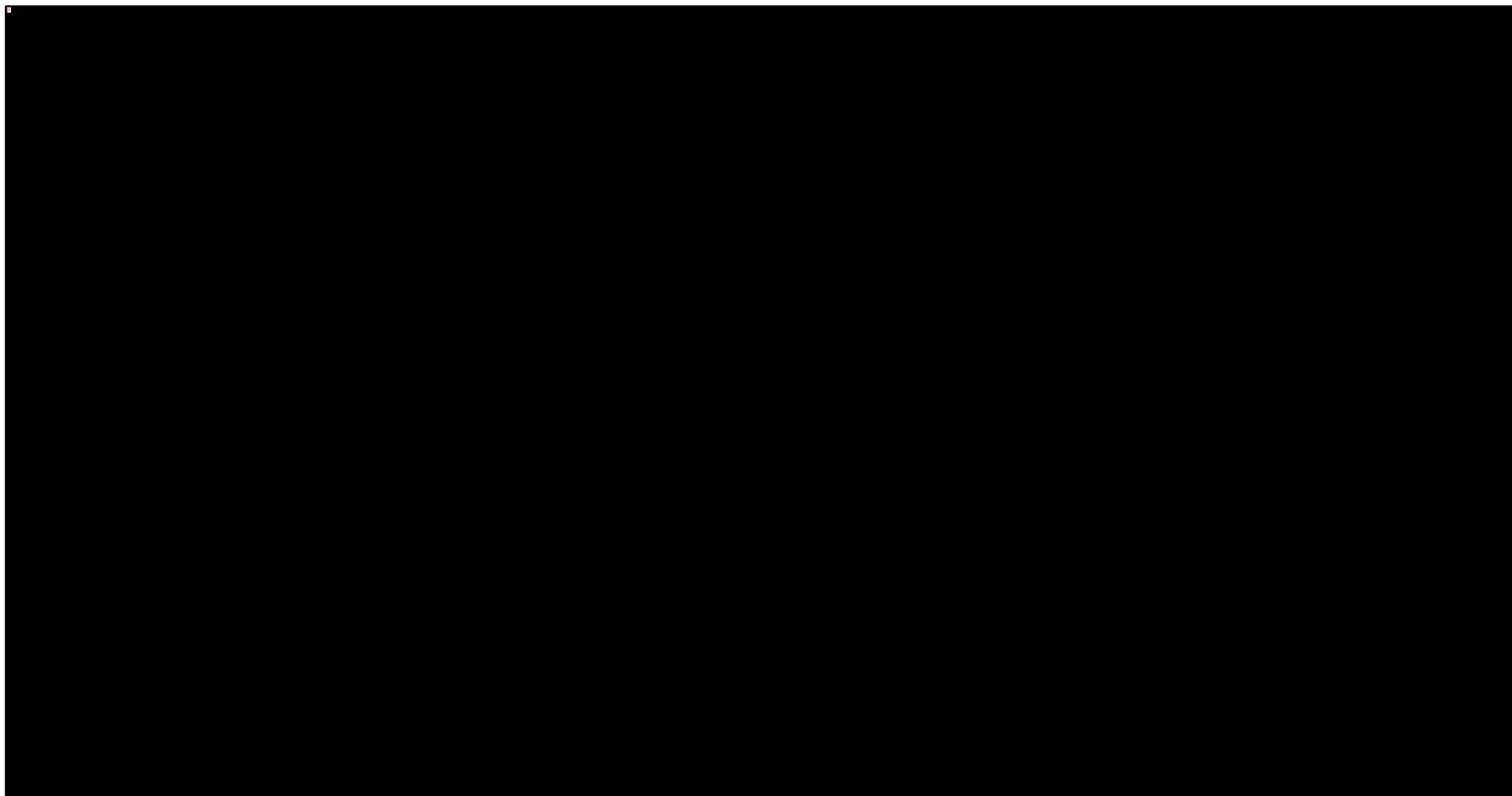
Wykres 185. Zestawienie odsetka pacjentów u których wystąpiły SAEs w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

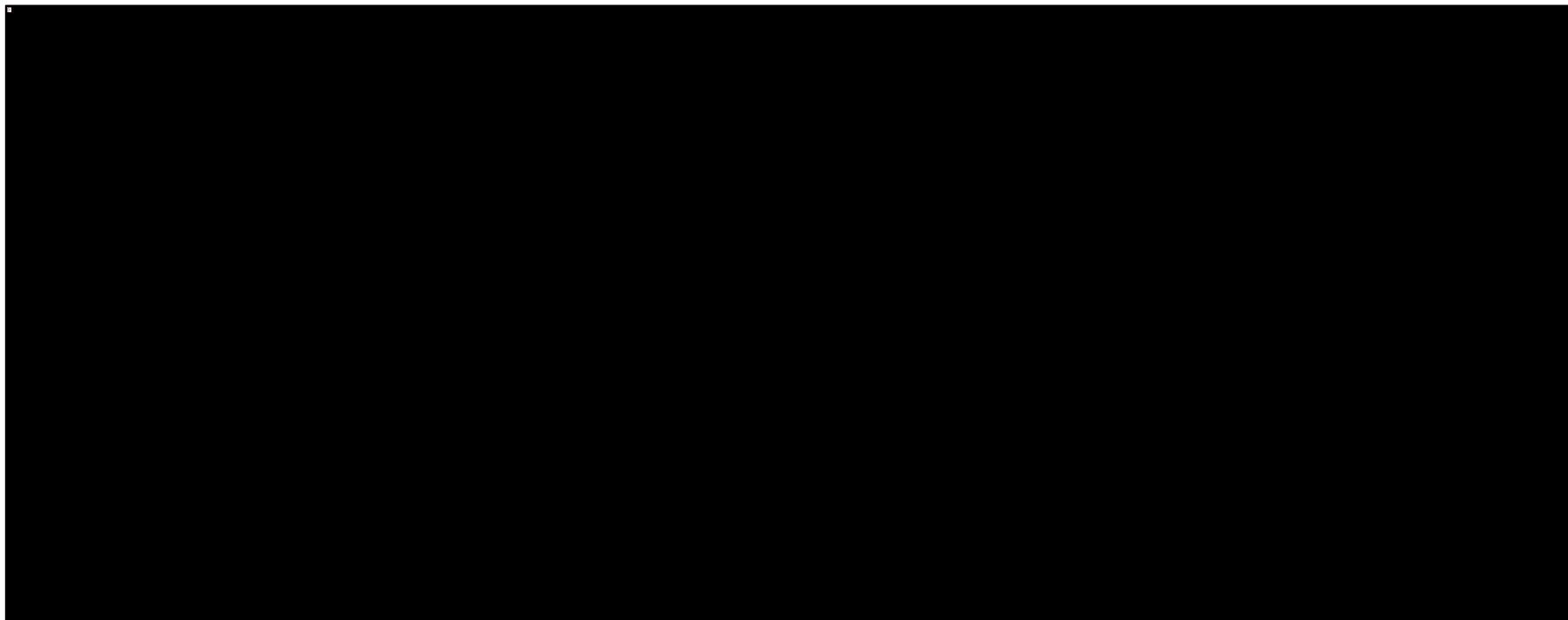
Wykres 186. Zestawienie wielkości efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

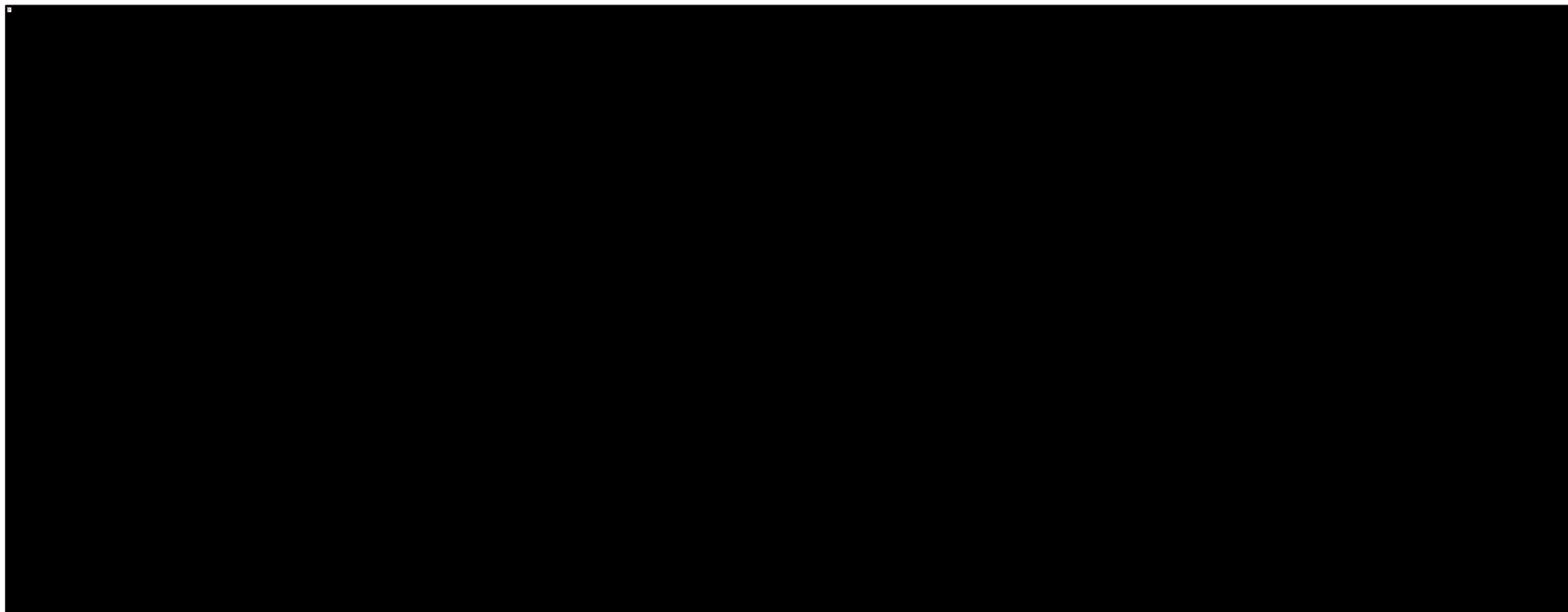
Wykres 187. Ogólna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 188. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[REDACTED]

#### 6.4.2.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W ramach porównania pośredniego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych rozpatrywano cztery modele: bez dopasowania i z dopasowaniem względem efektu wyjściowego w grupie placebo (metaregresja), w wariantach z założeniem modelu efektów stałych (*fixed*) lub modelu efektów losowych (*random*). W tabeli poniżej zestawiono parametry tych modeli, które pozwalały porównać je i wybrać wariant najlepiej dopasowujący dane. Wybrany preferowany model obliczeń wyróżniono błękitnym kolorem.

Tabela 135. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena ryzyka wystąpienia SAEs.

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

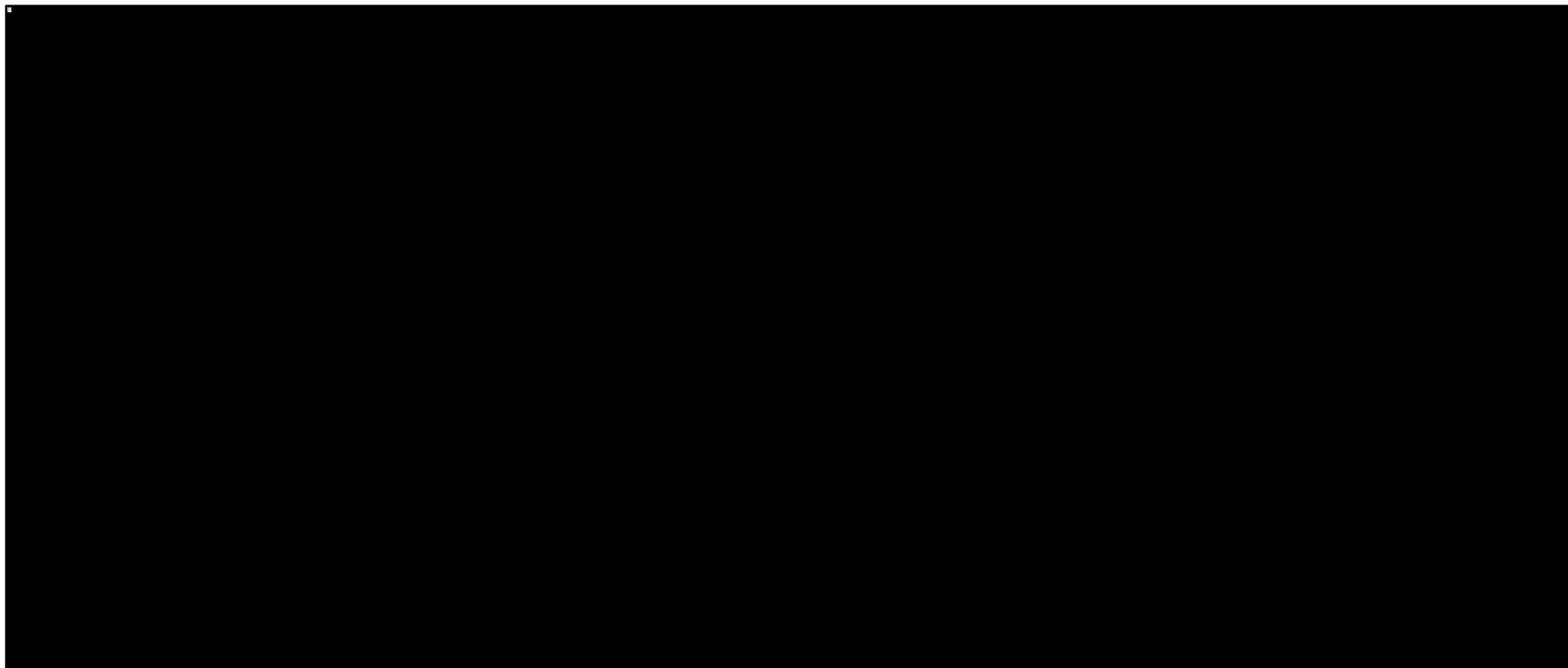
[REDACTED]

## 6.4.2.5 Wyniki porównania pośredniego

### 6.4.2.5.1 Ryzyko wystąpienia SAEs

Wyniki porównania pośredniego (ryzyko względne wystąpienia SAEs wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności) podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiony efekt dotyczył porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli vs interwencja określona w wierszu tabeli. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking terapii – zostały uszeregowane w kolejności wzrastającego ryzyka wystąpienia SAEs. Istotność statystyczną wyniku wyróżniono różowym kolorem.

Wykres 189. Wynik porównań poszczególnych interwencji – ryzyko względne wystąpienia SAEs.



Tremfya® (guselkumab)

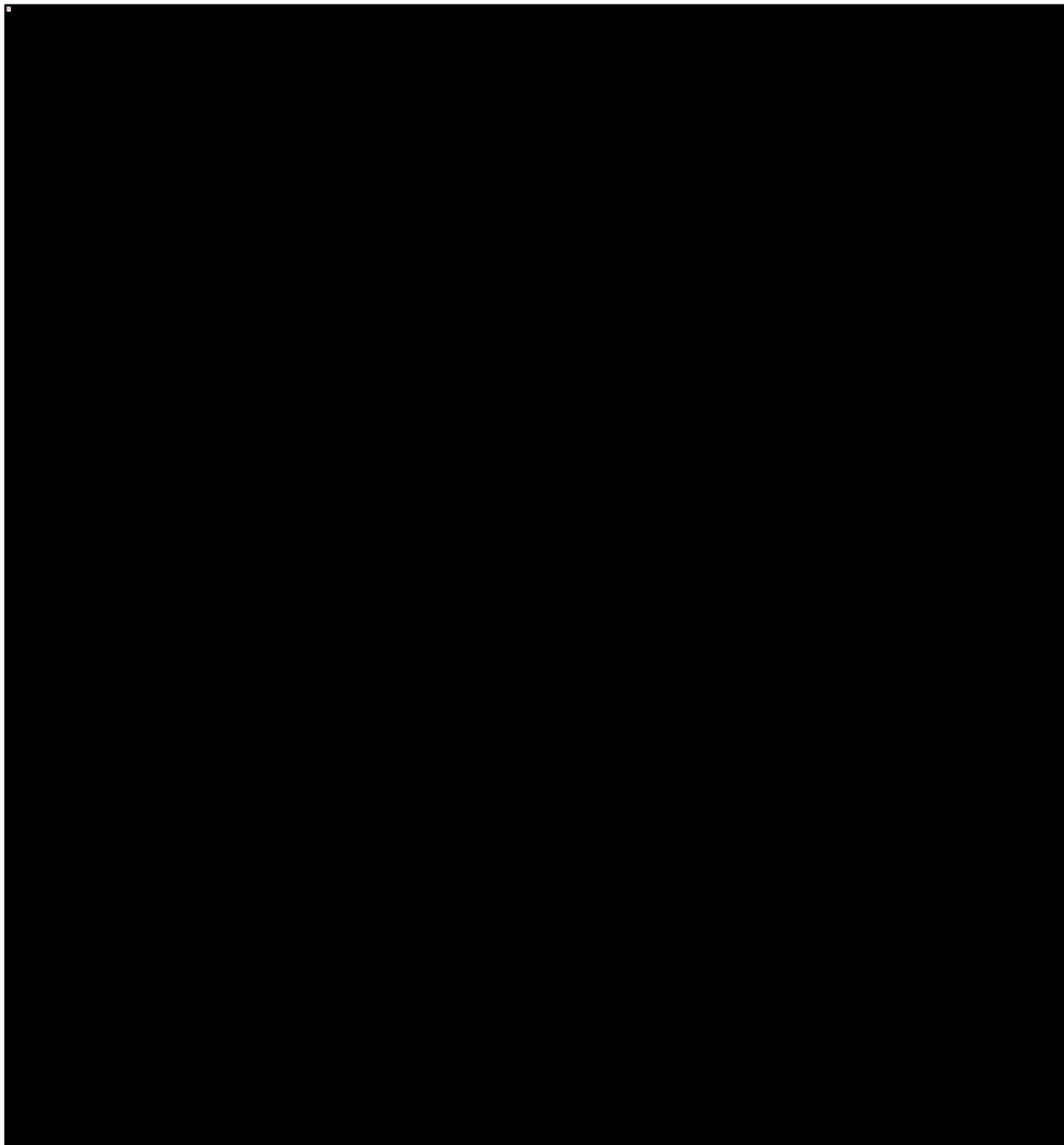
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





Na wykresie poniżej zebrano wyniki porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanego co 8 tygodni (której to interwencji dotyczyła niniejsza analiza) ze wszystkimi interwencjami porównania pośredniego, które przyjęto jako komparatory w niniejszej analizie.

Wykres 190. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



#### 6.4.2.5.2 Bezwzględne ryzyko wystąpienia SAEs

W tabeli poniżej zebrano uzyskane w wyniku metaanalizy sieciowej absolutne ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania określonej interwencji.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 136. Bezwzględne ryzyko wystąpienia SAEs.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

### 6.4.2.5.3 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W poniższej tabeli zestawiono prawdopodobieństwo, że wynik uzyskany dla guselkumabu będzie lepszy niż wynik uzyskany dla danego komparatora.

Tabela 137. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena ryzyka wystąpienia SAEs.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

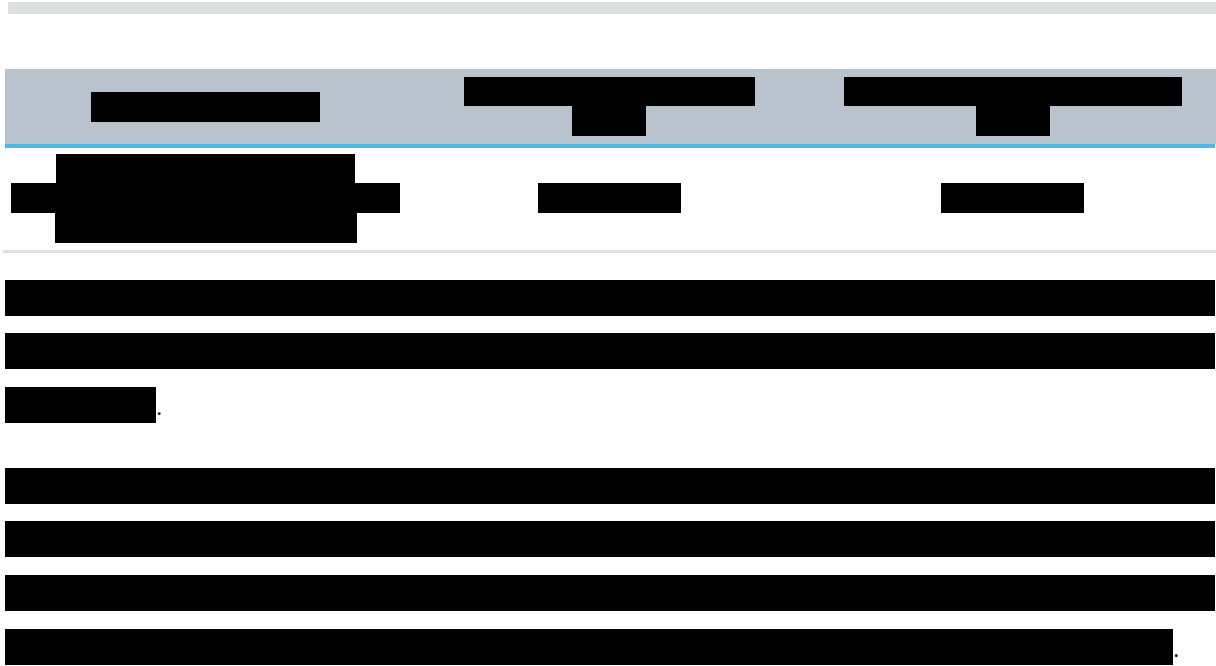
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzeumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

#### 6.4.2.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach metaanalizy porównania pośredniego testowano również heterogeniczność wykorzystanej sieci porównania pośredniego, wykonując obliczenia dwóch dodatkowych modeli, zakładających spójność oraz niespójność sieci. Porównanie parametrów pozwalających ocenić dopasowanie do analizowanych danych dla tych modeli podsumowano w tabeli poniżej.

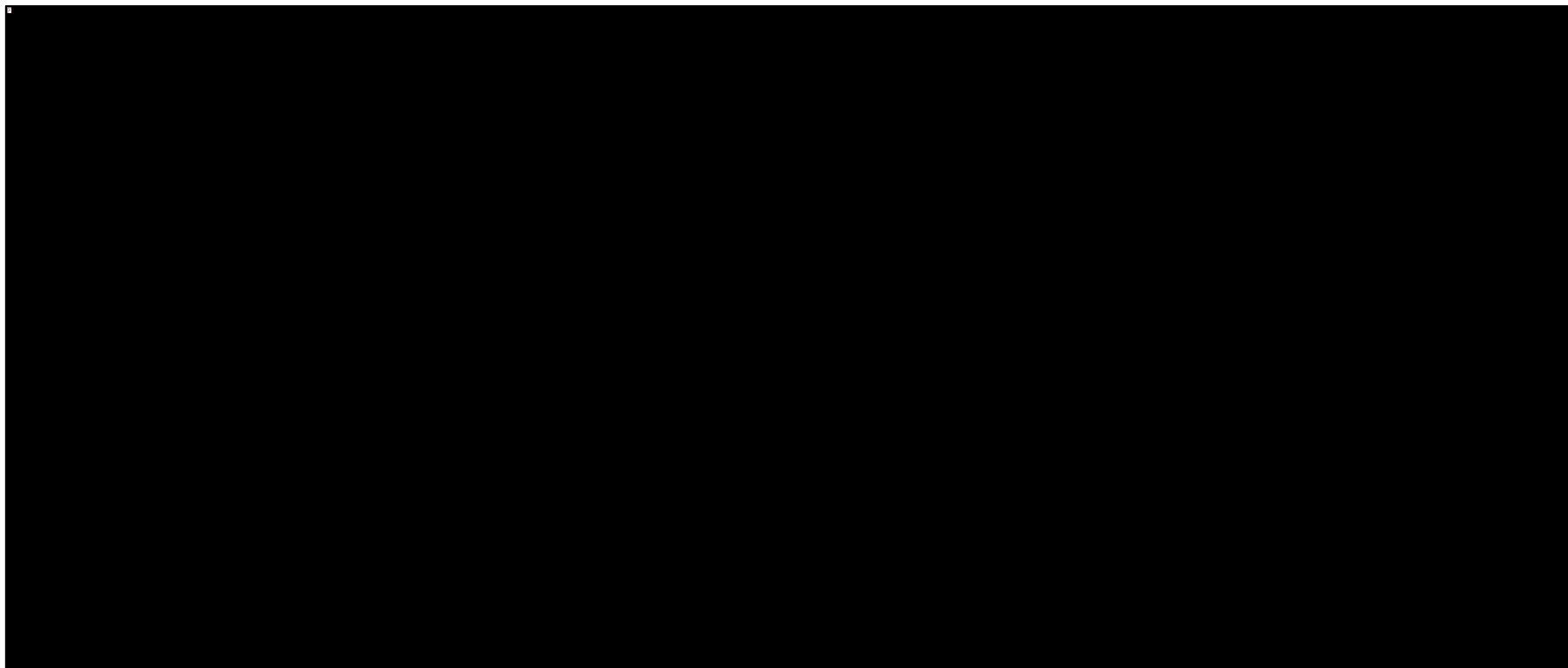
Tabela 138. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań; ocena ryzyka wystąpienia SAEs.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 191. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ryzyka wystąpienia SAEs.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



## 6.5 Podsumowanie wyników NMA

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego z korektą ACEEE (*analysis correcting for early escape error*). Wyniki bez tej korekty przedstawiono w załączniku. Kolorem oznaczono istotność wyniku według klucza przedstawionego pod tabelą.

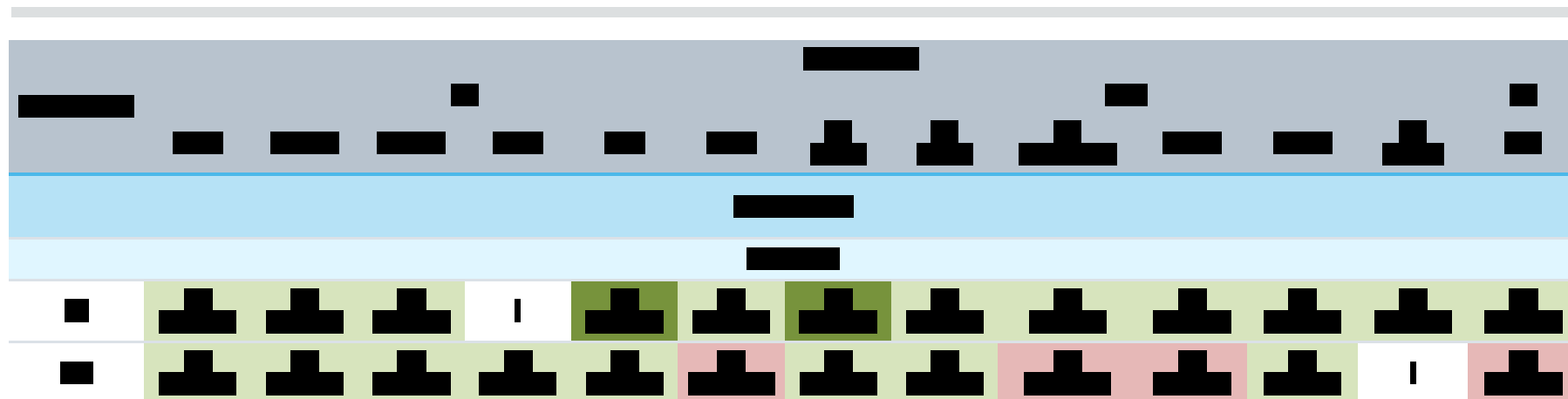


Tabela 140. Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa GUS 100 Q8W w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) z korektą ACEEE (*analysis correcting for early escape error*).

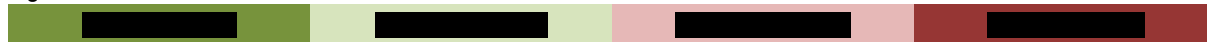
[Redacted]													
[Redacted]													
[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Legenda:



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 7 Opis badania RCT II fazy (guselkumab vs placebo) *Deodhar 2018*

Ze względu, że podstawowy przegląd systematyczny i analiza ilościowa został ograniczony do najbardziej wiarygodnych badań eksperymentalnych III fazy (także by zachować zgodność z kryteriami włączenia do analizy ilościowej w ramach metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny) poniżej przedstawiono dodatkowo opis jakościowy odnalezionego badania II fazy dla guselkumabu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie II fazy, w którym przedstawiono informacje na temat stosowania guselkumabu w dawce 100 mg Q8W w porównaniu do PBO u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie bądź nietolerancję standardowych terapii ( $\geq 3$  miesiące niebiologicznych DMARDs lub  $\geq 4$  tygodnie doustnych kortykosteroidów lub NLPZ): *Deodhar 2018* (NCT02319759; opisane w publikacjach *Deodhar 2018*, *Helliwell 2020a* i *Mease 2020c*). W próbie dopuszczono włączenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali jeden lek anty-TNF $\alpha$ , ale mogli oni stanowić maksymalnie 20% analizowanej populacji. Badanie to nie zostało włączone do niniejszego raportu, gdyż uwzględnieni w nim pacjenci po 16 tygodniu w przypadku niepowodzenia leczenia mogli otrzymać inną terapię, ale nie była to oceniana terapia lub niebiologiczne DMARDs, jak w innych włączonych próbach RCT, lecz lek biologiczny ustekinumab, a więc główna ocena była prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać właśnie taki lek.

W opisywanym badaniu randomizacji do grup GUS 100 Q8W i PBO poddano odpowiednio 100 i 49 chorych. Próba została oceniana jako badanie o bardzo dobrej jakości w skali Jadad – randomizacja została przeprowadzona w oparciu o centralny interaktywny system internetowy z wykorzystaniem bloków o rozmiarze 6 i czynnika stratyfikacji w postaci poprzedniego stosowania terapii anty-TNF $\alpha$ . Pacjenci, badacze i personel placówki byli zaślepieni względem przydziału chorych do badania aż do 56 tyg. W celu utrzymania zaślepienia GUS i PBO podawano w identycznych, napełnionych strzykawkach o etykietach uniemożliwiających identyfikację leku. Pacjenci z obu grup otrzymali taką samą liczbę iniekcji w tych samych punktach czasowych. Jak podali autorzy próby, wyjściowe charakterystyki chorych były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami i wskazywały na występowanie u pacjentów umiarkowanego do ciężkiego ŁZS.

Podsumowując rezultaty próby *Deodhar 2018* wskazać trzeba, że GUS 100 Q8W w porównaniu do PBO wykazuje istotnie wyższą skuteczność w obrębie analizy zapalenia stawów w 24-tygodniowym okresie

obserwacji – dotyczy to zarówno oceny ACR20, jak i bardziej rygorystycznych ACR50 i ACR70, a także oceny MDA. Ponadto u istotnie większego odsetka chorych go stosujących w porównaniu do pacjentów z grupy placebo stwierdzono ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, jak i zapalenia palców. GUS 100 Q8W polepsza jakość życia pacjentów, co jest widoczne w znamiennej większej poprawie punktacji składowej zdrowia fizycznego i psychicznego SF-36, jak i istotnie większej poprawie stopnie niepełnosprawności w ramach oceny kwestionariuszem HAQ-DI. W przypadku oceny długoterminowej wykazano, że u pacjentów, którzy kontynuowali terapię guselkumabem skuteczność odnosząca się do ACR i drugorzędowych punktów końcowych utrzymywała się zarówno w 44 tyg. i 56 tyg., a w przypadku MDA w 44 tyg. Odsetek chorych, którzy uzyskiwali ACR20, ACR50, ACR70 w 44 tyg. był podobny między pacjentami, którzy przeszli na leczenie guselkumabem z PBO w 24 tyg., a chorymi, którzy wyjściowo byli przypisani do terapii GUS 100 Q8W. Najczęściej odnotowanym AE w obu grupach były zakażenia. Nie stwierdzono, by częstość występowania zdarzeń niepożądanych wzrastała nieproporcjonalnie wraz z wydłużającą się ekspozycją na guselkumab. Choć badanie *Deodhar 2018* nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu zauważyć trzeba, że jego wyniki i wnioski są podobne do tych pochodzących z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*.

Szczegółowe informacje na temat próby *Deodhar 2018*, w tym główne wyniki, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 141. Podsumowanie badania *Deodhar 2018*.

Badanie <i>Deodhar 2018</i>								
Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor	
Metodyka	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	44 tyg. <sup>#</sup>	Tak	GUS 100 Q8W vs PBO: 100 vs 49	Ocena skuteczności: populacja mITT* Ocena bezpieczeństwa: populacja oceny bezpieczeństwa <sup>^</sup>	34 ośrodki w 7 krajach (w tym 4 ośrodki z Polski)	Janssen Research & Development
Przeptyw chorych	GUS 100 Q8W: 100 pacjentów - 4 chorych zakończyło leczenie przed 24 tyg. (1 z powodu braku skuteczności, 2 zostało wycofanych z próby, a 1 z innego powodu); 10 spełniło kryteria włączenia leczenia ustekinumabem w 16 tyg. (wszyscy kontynuowali tę terapię w 24 tyg., z czego 1 z powodu braku skuteczności zakończył leczenie przed 44 tyg.); 86 kontynuowało terapię GUS w 24 tyg., z czego 2 z powodu AEs zakończyło terapię przedwcześnie							

## Badanie Deodhar 2018

**PBO: 49 pacjentów** - 3 chorych zakończyło leczenie przed 24 tyg. (2 z powodu braku skuteczności i 1 utracony z obserwacji); 17 spełniło kryteria włączenia leczenia ustekinumabem w 16 tyg. (wszyscy kontynuowali tę terapię w 24 tyg., z czego 2 z powodu braku skuteczności zakończyło leczenie przed 44 tyg.); 29 przeszło z PBO na terapię GUS w 24 tyg., z czego 1 z powodu wycofania z badania zakończył terapię przedwcześnie

	<u>Kryteria włączenia</u>	<u>Kryteria wykluczenia</u>
Dobór pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (<i>CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis</i>)</li> <li>• Choroba aktywna zdefiniowana jako: <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (<i>swollen joints</i>) i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy (<i>tender joints</i>) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</li> <li>• CRP <math>\geq 0,3</math> mg/dl</li> <li>• <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe</li> <li>• Niewystarczająca odpowiedź na leczenie bądź nietolerancję standardowych terapii (<math>\geq 3</math> miesiące niebiologicznych DMARDs lub <math>\geq 4</math> tygodnie doustnych kortykosteroidów lub NLPZ)</li> <li>• Dopuszczono włączenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali jeden lek anty-TNF<math>\alpha</math>, ale mogli oni stanowić maksymalnie 20% analizowanej populacji (wymagane był okres wymywania w postaci 8-12 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne choroby zapalne</li> <li>• Wcześniejsze leczenie guselkumabem i ustekinumabem oraz otrzymywanie innych DMARDs i leków biologicznych</li> </ul>
Charakterystyki wyjściowe pacjentów	<u>GUS 100 Q8W</u>	<u>PBO</u>
Średni wiek (SD) [lata]	47,4 (12,8)	44,2 (12,4)
Liczba mężczyzn (%)	52 (52%)	24 (49%)
Rasa biała (%)	100 (100%)	49 (100%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	84,4 (21,4)	86,3 (20,5)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	7,0 (7,2)	6,9 (7,2)
Średnia liczba stawów obrzękniętych (SD) [0-66]	11,9 (7,6)	10,6 (7,5)

Badanie Deodhar 2018		
Średnia liczby stawów tkliwych (SD) [0-68]	20,7 (12,2)	20,1 (12,5)
Średnia ocena bólu przez pacjenta wg VAS (SD) [0-10 cm]	62,1 (21,5)	61,9 (20,2)
Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg VAS – zapalenie stawów (SD) [0-10 cm]	67,0 (20,6)	64,7 (20,1)
Średnia ogólna ocena aktywności choroby przez badacza wg VAS (SD) [0-10 cm]	63,2 (16,8)	61,9 (15,9)
Średnia punktacja HAQ-DI (0-3) (SD)	1,4 (0,6)	1,3 (0,5)
Mediana stężenia CRP (IQR) [mg/dl]	0,9 (0,5; 1,8)	0,9 (0,4; 2,0)
Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany tłuszczycowe (0-100%) (SD)	17,2% (15,6)	13,6% (12,5)
Średnia punktacja PASI (0-72) (SD)	12,0 (10,5)	9,9 (8,0)
Liczba pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (%)	76 (76%)	31 (63%)
Średni wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgnistych (1-6) (SD)	2,7 (1,5)	2,6 (1,5)
Liczba pacjentów z zapaleniem palców (%)	58 (58%)	23 (47%)
Średni wskaźnik zapalenia palców (1-60) (SD)	6,5 (6,2)	3,9 (3,0)
Średnia punktacja składowej fizycznej SF-36 (SD)	33,5 (7,1)	34,4 (8,0)
Średnia punktacja składowej psychicznej SF-36 (SD)	43,3 (11,5)	46,0 (12,5)

## Badanie Deodhar 2018

Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem	Anty-TNFα: 9 (9%) DMARDs: 90 (90%) MTX: 47 (47%) NLPZ: 70 (70%)	Anty-TNFα: 4 (8%) DMARDs: 41 (84%) MTX: 19 (39%) NLPZ: 36 (73%)
--	--	--

**GUS 100 Q8W:** guselkumab w dawce 100 mg podawany w tyg. 0, 4, 12, 20, 28, 36 i 44 oraz placebo podawane w 24 tyg. w celu utrzymania zaślepienia

**PBO:** placebo podawane w tyg. 0, 4, 12 i 20, a następnie GUS 100 Q8W w 24, 28, 36 i 44 tyg.

Opis interwencji W 16 tyg. wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji otrzymania ustekinumabu (open-label) w tyg. 16, 20, 32 i 44.

W okresie do 24 tyg. dozwolone, ale nie wymagane było stosowanie stabilnych dawek MTX ( $\leq 25$  mg/tydzień), doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika) oraz NPLZ. W okresie po 24 tyg. dozwolone było natomiast stosowanie sulfasalazyny ( $\leq 3$  g/dziennie) i leflunomidu ( $\leq 20$  mg/dzień).

## Główne wyniki dotyczące skuteczności (n [%], n/N [%], średnia [SD], mediana [SD])

24 tyg. obserwacji	GUS 100 Q8W (n = 100)	PBO (n = 49)	Różnica (95% CI), p
ACR20	9 (18%)	58 (58%)	39,7% (25,3 to 54,1), p < 0,0001
ACR20 z wyjściowym MTX	5/19 (26%)	27/47 (57%)	bd.
ACR20 bez wyjściowego MTX	4/30 (13%)	31/53 (58%)	bd.
ACR20 z wcześniejszym anty-TNFα	0/4 (0%)	6/9 (67%)	bd.
ACR20 bez wcześniejszego anty-TNFα	9/45 (20%)	52/91 (57%)	bd.
ACR50	5 (10%)	34 (34%)	23,8% (11,3; 36,3), p = 0,0021
ACR70	1 (2%)	14 (14%)	12,0% (4,2; 19,9), p = 0,0228 (analiza <i>post-hoc</i> )
PASI70	6/48 (13%)	77/98 (79%)	66,1% (53,8; 78,4), p < 0,0001
PASI50	14/48 (29%)	85/98 (87%)	57,8% (43,6; 72,0), p < 0,0001
PASI90	3/48 (6%)	65/98 (66%)	60,4% (48,9; 71,9), p < 0,0001
PASI100	3/48 (6%)	39/98 (40%)	33,6% (21,7; 45,4), p < 0,0001
HAQ-DI (zmiana od wartości wyjściowej)	-0,06 (0,53)	-0,42 (0,51)	-0,31 (-0,47; -0,15), p = 0,0002
HAQ-DI (odpowiedź – poprawa od wartości wyjściowej o $\geq 0,3$ )	14 (29%)	51 (51%)	22,2% (6,2; 38,1), p = 0,0106

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Badanie Deodhar 2018			
HAQ-DI (odpowiedź – poprawa od wartości wyjściowej o $\geq 0,35$ )	14 (29%)	51 (51%)	22,2% (6,2; 38,1), p = 0,0106
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych	9/31 (29%)	43/76 (57%)	26,7% (7,2; 46,1), p = 0,0124
Ustąpienie zapalenia palców	4/23 (17%)	32/58 (55%)	39,3% (19,4; 59,2), p = 0,0014
Zmiana od wartości wyjściowej składowej zdrowia fizycznego SF-36	0,46 (6,51)	6,59 (7,47)	6,1 (3,7; 8,6), p < 0,0001
Zmiana od wartości wyjściowej składowej zdrowia psychicznego SF-36	0,42 (6,74)	4,95 (9,06)	4,5 (1,6; 7,4), p = 0,0023
MDA	1 (2%)	23 (23%)	21,2% (12,0; 30,3), p = 0,0010
VLDA	0 (0%)	6 (6%)	6,1% (1,4; 10,8), p = 0,0764

U pacjentów, którzy kontynuowali terapię guselkumabem skuteczność odnosząca się do ACR i drugorzędowych punktów końcowych utrzymywała się zarówno w 44 tyg. i 56 tyg., a w przypadku MDA w 44 tyg. Odsetek chorych, którzy uzyskiwali ACR20, ACR50, ACR70 w 44 tyg. był podobny między pacjentami, którzy przeszli na leczenie guselkumabem z PBO w 24 tyg., a chorymi, którzy wyjściowo byli przypisani do terapii GUS 100 Q8W.

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa		
24 tyg. obserwacji	GUS 100 Q8W (n = 100)	PBO (n = 49)
Jakiegokolwiek AEs	16 (33%)	36 (36%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	1 (2%)	1 (1%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	1 (1%)
Zakażenia	10 (20%)	16 (16%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zakażenia	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności transaminaz	1 (2%)	4 (4%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	5 (10%)	6 (6%)
Leukopenia lub zmniejszenie liczby białych krwinek	0 (0%)	5 (5%)



Badanie Deodhar 2018		
Neutropenia lub zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0%)	5 (5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (2%)	1 (1%)
Stłuszczenie wątroby	0 (0%)	1 (1%)
0-56 tyg. obserwacji <sup>^^</sup>	<u>GUS 100 Q8W (n = 129)</u>	<u>PBO → GUS (n = 29)</u>
Jakiegokolwiek AEs	46 (46%)	5 (17%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	6 (6%)	0 (0%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (2%)	0 (0%)
Zakażenia	26 (26%)	1 (3%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zakażenia	1 (1%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności transaminaz	9 (9%)	2 (7%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	10 (10%)	0 (0%)
Leukopenia lub zmniejszenie liczby białych krwinek	6 (6%)	1 (3%)
Neutropenia lub zmniejszenie liczby neutrofilów	5 (5%)	0 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (3%)	1 (3%)
Stłuszczenie wątroby	3 (3%)	0 (0%)

\* populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;

# najdłuższy okres, dla którego dostępne są wyniki analizy skuteczności; ocena bezpieczeństwa do 56 tyg.;

^ populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z rzeczywistym otrzymanym leczeniem;

^^ nie przedstawiono ramion, w których chorzy otrzymali ustekinumab oraz danych spulwanych dla grup GUS.

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Tremfya (ChPL Tremfya 2022).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych.

### Tabelaryczny wykaz zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 142. Wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya (ChPL Tremfya 2022).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
	Niezbyt często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofilii

## Opis wybranych zdarzeń 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 AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących produkt Tremfya (8,6% w grupie q4w i 8,3% w grupie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była  $\leq 3 \times$  górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz  $> 3$  do  $\leq 5 \times$  GGN i  $> 5 \times$  GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie Tremfya q4w niż w grupie Tremfya q8w (Tabela 143). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3 fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów

Tabela 143. Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów (ChPL Tremfya 2022).

	Do tygodnia 24. <sup>1</sup>			Do 1 roku <sup>2</sup>	
	Placebo N = 370	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371
<b>ALT</b>					
>1 do $\leq 3 \times$ GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do $\leq 5 \times$ GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%

	Do tygodnia 24. <sup>1</sup>			Do 1 roku <sup>2</sup>	
	Placebo N = 370	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371	Tremfya 100 mg q8w N = 373	Tremfya 100 mg q4w N = 371
> 5 × GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
<b>AST</b>					
>1 do ≤ 3 × GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤ 5 × GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 × GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

1 faza kontrolowana placebo;

2 pacjenci przydzieleni losowo do otrzymywania produktu Tremfya na początku badania.

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu produktu leczniczego Tremfya w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania produktu leczniczego Tremfya w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności transaminaz wynosiła ≤ 3 × 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 Tremfya (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku zdarzenie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych produktem Tremfya. 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 Tremfya (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych produktem Tremfya pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania produktu

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tremfya 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 Tremfya i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom produktu Tremfya 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 Tremfya.

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 niż w grupie placebo; 5 (1,3%) osób w grupie Tremfya q8w, 4 (1,1%) osoby w grupie Tremfya q4w i 1 (0,3%) osoba w grupie placebo. U jednej z badanych osób przerwano stosowanie produktu Tremfya z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek uczestników zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Tremfya 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 Tremfya oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych produktem Tremfya wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów produktem Tremfya. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych produktem Tremfya wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwelekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako

neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych produktem Tremfya. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA) wskazano, że najczęstsze zdarzenia nieporządne w trakcie terapii guselkumabem (występujące u > 1 na 10 osób) to zakażenia nosa i gardła. Wskazano także, że leku nie należy stosować u pacjentów z trwającym zakażeniem, istotnym w ocenie lekarza prowadzącego (EMA 2022).

Dodatkowo, przeszukano także dostępną na portalu EMA bazę Komitet ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), gdzie odnaleziono 7 dokumentów, w których umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Tremfya. Dokumenty te podsumowano poniżej.

Tabela 144. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Tremfya.

Data spotkania PRAC (źródło)	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
10-13 styczeń 2022 r. (PRAC 2022)	Aktualizacja ChPL EMEA/H/C/004271/II/0031	Aktualizacja sekcji 4.8 i 5.1 ChPL w celu uwzględnienia danych z 2-letniego okresu obserwacji badania dotyczącego ŁZS CNTO1959PSA300 (DISCOVER-2). RMP (wersja 8.2) zostanie odpowiednio zaktualizowany. Ocena PRAC RMP AR, PRAC RMP celem doradztwa dla ChPL.

Data spotkania PRAC (źródło)	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
07-10 luty 2022 r. (PRAC 2022a)	Procedura PSUSA PSUSA/00010652/202107	Ewaluacja procedury PSUA
25-28 październik 2021 r. (PRAC 2021d)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004271/II/0031	Aktualizacja sekcji 4.8 i 5.1 ChPL w celu uwzględnienia danych z 2-letniego okresu obserwacji badania dotyczące-go ŁZS CNTO1959PSA3002 (DISCOVER-2). RMP (wersja 8.2) zostanie odpowiednio zaktualizowany. Ocena PRAC RMP AR, PRAC RMP celem doradztwa dla ChPL.
27-30 wrzesień 2021 r. (PRAC 2021)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004271/II/0028	Aktualizacja sekcji 4.8 i 5.1 ChPL w celu uwzględnienia danych z 5-letniego okresu obserwacji z głównych badań dotyczących łuszczycy (wymienionych jako badania kategorii 3 w RMP), a mianowicie: 1) badania PSO3001; 2) badania PSO3002. RMP (wersja 8.1) zostanie odpowiednio zaktualizowany. Ponadto podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby zaktualizować wykaz lokalnych przedstawicieli w ulotce dołączonej do opakowania z lekiem.
08-11 luty 2021 r. (PRAC 2021a)	Procedura PSUSA PSUSA/00010652/202007	Przedłożenie zaktualizowanego RMP (wersja 7.1) w celu zmiany populacji badanej do badania C0168Z03 (PSOLAR): wielośrodkowego otwartego rejestru pacjentów z łuszczycą, którzy są kandydatami do terapii systemowej, w tym leków biologicznych. Podmiot odpowiedzialny przedłożył poprawkę do protokołu uzgodnionego wcześniej w czerwcu 2018 r. na potrzeby badania rejestrowego.
07-10 czerwiec 2021 r. (PRAC 2021b)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004271/II/0028	Aktualizacja sekcji 4.8 i 5.1 ChPL w celu uwzględnienia danych z 5-letniego okresu obserwacji z głównych badań dotyczących łuszczycy (wymienionych jako badania kategorii 3 w RMP), a mianowicie: 1) badania PSO3001; 2) badania PSO3002. RMP (wersja 8.1) zostanie odpowiednio zaktualizowany. Ponadto podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby zaktualizować wykaz lokalnych przedstawicieli w ulotce dołączonej do opakowania z lekiem.
30 sierpień - 02 wrzesień 2021 r. (PRAC 2021c)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004271/II/0028	
	Procedura PSUSA PSUSA/00010652/202101	bd.
31 sierpień – 02 wrzesień 2020 r. (PRAC 2020)	Procedura PSUSA PSUSA/00010652/202001	bd.
09-12 lipiec 2018 r. (PRAC 2018)	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004271/II/0002/G	Aktualizacja sekcji 1, 2, 3, 5.1, 6.4, 6.5, 6.6 ChPL na podstawie wyników badania CNTO1959PSO3006, którego celem była ocena użycia ampułkostrzykawki PFS-FID oraz zdolności pacjentów z ŁZS lub łuszczycą do samodzielnego podawania placebo z użyciem PFS-FID. Ponadto podmiot odpowiedzialny uwzględnił w ChPL nową postać leku stanowiącą ampułkostrzykawkę PFS-FID. Ulotka dołączona do opakowania, oznakowanie i RMP (wersja 2.0) zostaną odpowiednio zaktualizowane. Ponadto podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji, aby zaktualizować listę lokalnych przedstawicieli w ulotce dołączonej do opakowania z lekiem.
11-14 czerwiec 2018 r. (PRAC 2018a)	Procedura PASS EMA/H/C/004271/MEA 002	Przyjęcie protokołu dla rejestru PsoBEST: rejestr dotyczący leczenia łuszczycy lekami biologicznymi i systemowymi, oceniający długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność



Data spotkania PRAC (źródło)	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
		leczenia konwencjonalnego, systemowego i biologicznego łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów w rzeczywistej praktyce klinicznej w Niemczech
PASS PSUSA	Procedura PASS EMA/H/C/004271/MEA 003	Przyjęcie protokołu dla badania PSOLAR: wieloośrodkowego, otwartego długoterminowego badania rejestrowego oceniające bezpieczeństwo stosowania guselkumabu u dorosłych pacjentów z łuszczycą, w szczególności częstości występowania ciężkich zakażeń, głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), ciężkich reakcji nadwrażliwości i nowotworów złośliwych.

Ponadto odnaleziono dokument informujący o uwzględnieniu produktu leczniczego Tremfya na liście leków wymagających dodatkowego monitorowania (PRAC 2022b).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” w rozdziale „*Adverse Reactions*”, że do najczęstszych (występujących  $\geq 1\%$  pacjentów) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, zapalenie oskrzeli, biegunka, zapalenie żołądka i jelit, infekcje grzybicze i infekcja wirusem *Herpes simplex*. Ponadto, w dokumencie tym poinformowano, że po wprowadzeniu do obrotu leku Tremfya zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, a niektóre przypadki wymagały hospitalizacji. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy przerwać leczenie produktem Tremfya i rozpocząć odpowiednią terapię. Stosowanie leku Tremfya może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych u osób z łuszczycą plackowatą, w okresie 16 tygodni leczenia zakażenia wystąpiły u 23% osób w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z 21% osób w grupie placebo. Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia grzybicze i zakażenia wirusem *Herpes simplex* występowały częściej w grupie leczonej guselkumabem. Wskaźnik ciężkich zakażeń dla grupy guselkumabu i grupy placebo wynosił  $\leq 0,2\%$ . Podobne ryzyko zakażenia zaobserwowano w badaniu kontrolowanym placebo u pacjentów z ŁZS. Leczenia produktem leczniczym Tremfya nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimkolwiek klinicznie istotnym czynnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia lub wdrożenia odpowiedniego leczenia. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającym zakażeniem w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści przed przepisaniem tego leku. Pacjentów należy poinstruować, by jeśli występują u nich objawy lub oznaki klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia niezwłocznie skontaktowali się z personelem medycznym. W przypadku, gdy u pacjenta rozwinie się klinicznie istotne lub poważne zakażenie lub nie

reaguje on na standardowe leczenie, należy monitorować pacjenta i odstawić lek Tremfya do czasu ustąpienia zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tremfya należy ocenić pacjentów pod kątem zakażenia gruźlicą. Leczenie utajonej gruźlicy należy rozpocząć przed podaniem produktu leczniczego Tremfya. W badaniach klinicznych u 105 osób z łuszczycą plackowatą i u 71 pacjentów z ŁZS i utajoną gruźlicą, którzy byli jednocześnie leczeni lekiem Tremfya i stosowano u nich właściwą profilaktykę gruźlicy nie rozwinęła się aktywna gruźlica. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów aktywnej gruźlicy w trakcie i po leczeniu guselkumabem. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć stosowanie leczenia przeciwgruźliczego u pacjentów z utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić prawidłowego przebiegu leczenia. Leku nie można podawać pacjentom z aktywną gruźlicą. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Tremfya należy rozważyć ukończenie wszystkich szczepień zalecanych dla poszczególnych grup wiekowych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tremfya. Brak jest danych na temat odpowiedzi na podani żywych lub nieaktywnych szczepionek u tych pacjentów (FDA 2020).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2021 r.) odnotowano łącznie 8745 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya, w tym 2073 (23,7%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 113 (1,3%) zgonów. Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu leku Tremfya (oprócz zgonów): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3741; 42,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2270; 26,0%), związane z produktem leczniczym (*product issues*) (n = 2182; 25,0%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1476; 16,9%), zakażenia i zarażenia (n = 1048; 12,0%) (FDA 2022).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 2128 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (z pięciu najczęstszych kategorii) raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya (dane do 05 marca 2022 r.). Do najczęstszych należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 519; 24,4%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 486; 22,8%), zakażenia i zarażenia (n = 392; 18,4%), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (n = 340; 16,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 325; 15,3%) (*EudraVigilance 2022*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 8320 chorych, którym podawano lek Tremfya (zdażenia podawano dla substancji aktywnej – guselkumabu, bez względu na postać). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n = 2944; 35,4%), zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 2362; 28,4%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 1827; 22,0%), zdarzeń związanych z produktem leczniczym (*product issues*) (n = 1332; 16,0%), zakażeń i zarażeń (n = 1081; 13,0%) oraz zaburzeń układu nerwowego (n = 581; 7,0%) (*VigiAccess 2022*).

Data ostatniego dostępu: 11 marca 2022 r.

## 10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) stosowany w monoterapii w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: (guselkumab OR CNTO 1959 OR CNTO-1959) AND (Psoriatic Arthritis). Wyszukiwanie przeprowadzono 11.03.2022 r. i otrzymano 17 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 20 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy oraz fazy Ib/II. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 145. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Tremfya w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04882098 EudraCT: 2020-004981-20	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhibiting Radiographic Progression in Participants With Active Psoriatic Arthritis	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, badanie fazy 3b z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem <b>Cel:</b> ocena skuteczności (na podstawie radiograficznej oceny progresji zmian) stosowania guselkumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS, pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi DMARDs, apremilastem i/lub NPLZ.	<b>Data rozpoczęcia:</b> 17 czerwiec 2021 r. <b>Data zakończenia:</b> 30 czerwiec 2026 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 25 grudnia 2023 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC <b>Liczba uczestników:</b> 950 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04936308 EudraCT: 2021-000482-32	A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, badanie fazy 3b z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem	<b>Data rozpoczęcia:</b> 10 październik 2021 r. <b>Data zakończenia:</b> 12 grudzień 2023 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 27 marzec

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	With Active Psoriatic Arthritis Who Had an Inadequate Response and/or Intolerance to One Prior Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agent	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guselkumabu s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS i nieadekwatną odpowiedzią i/lub nietolerancją wcześniejszego leczenia anty-TNFα	2023 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC <b>Liczba uczestników:</b> 450 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie nie rekrutuje pacjentów
NCT04929210 EudraCT: 2021-000465-32	A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naive Participants With Active Psoriatic Arthritis Axial Disease	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, badanie fazy 4 z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guselkumabu s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią osiową ŁZS, u których wcześniej nie stosowano terapii lekami biologicznymi	<b>Data rozpoczęcia:</b> 30 sierpień 2021 r. <b>Data zakończenia:</b> 7 czerwiec 2024 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 13 listopad 2023 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC <b>Liczba uczestników:</b> 405 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03796858 EudraCT: 2018-003214-41	Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, badanie fazy 3b z randomizacją, kontrolą placebo i potrójnym zaślepieniem <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guselkumabu s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS i nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie anty-TNFα	<b>Data rozpoczęcia:</b> 22 marzec 2019 r. <b>Data zakończenia:</b> 14 styczeń 2021 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 11 listopad 2020 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC <b>Liczba uczestników:</b> 285 <b>Status:</b> Badanie zakończone ( <i>completed</i> ), nie opublikowano jego wyników
NCT05049798	Assessment of Guselkumab (Tremfya) and IL-17 Inhibitor Therapies in Patients With Psoriatic Arthritis in Routine Clinical Practice; A Prospective, Observational Cohort Study	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, kohortowe prospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <b>Cel:</b> ocena pozostawania ( <i>persistence</i> ) pacjentów z ŁZS przy leczeniu przypisanym na początku badania PsABIOnD: guselkumabem lub inhibitorem IL-17i - rozpoczęcie leczenia I, II, III lub IV linii, zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego.	<b>Data rozpoczęcia:</b> 25 sierpień 2021 r. <b>Data zakończenia:</b> 1 grudzień 2026 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 1 grudzień 2026 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium <b>Liczba uczestników:</b> 1000 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT02103361	Stelara® and Tremfya® Pregnancy Exposure Registry: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project	<b>Metodyka:</b> jedoośrodkowe, prospektywne badanie rejestrowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <b>Cel:</b> celem prowadzonego rejestru jest ocena wpływu	<b>Data rozpoczęcia:</b> listopad 2013 r. <b>Data zakończenia:</b> grudzień 2025 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego grudzień

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		ekspozycji na leczenie produktami leczniczymi Tremfya oraz Stelara na przebieg ciąży oraz rozwój dzieci do 1 r.ż. u kobiet leczonych wskazanymi lekami w czasie ciąży lub w trakcie 3 ostatnich miesięcy przed ostatnią miesiączką w przypadku kobiet, które już urodziły.	2025 r.) <b>Sponsor:</b> University of California, San Diego we współpracy z The Organization of Teratology Information Specialists Janssen Biotech, Inc. <b>Liczba uczestników:</b> 200 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04936308 EudraCT: 2021-000482-32	A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Had an Inadequate Response and/or Intolerance to One Prior Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agent	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie fazy 3b z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem. <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guselkumabu s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łZS i nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$	<b>Data rozpoczęcia:</b> 28 września 2021 r. <b>Data zakończenia:</b> 7 grudnia 2023 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 27 marca 2023 r.) <b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC <b>Liczba uczestników:</b> 450 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów

## 11 Wyniki

Do raportu włączono 8 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy bez metaanalizy (*Boehncke 2021, Kerschbaumer 2020, Sawant 2021, Yang 2021*), 3 z metaanalizą sieciową (*Lu 2019, Mease 2021c, Song 2021*) oraz jeden przegląd systematyczny analizujący przeglądy systematyczne oceniające leki biologiczne (w tym guselkumab) stosowane w ŁZS (*Migliore 2021*). Włączone przeglądy potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania (nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone).

### Guselkumab vs placebo – badania RCT *DISCOVER-1, DISCOVER-2* i *COSMOS*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których przedstawione zostały informacje na temat stosowania guselkumabu (w dawce Q4W i/lub Q8W) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy: nie otrzymywali wcześniej biologicznego leczenia z wyłączeniem terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF $\alpha$  (*DISCOVER-1*) lub którzy nie mogli wcześniej otrzymywać wcale takiej terapii (*DISCOVER-2*) bądź, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (*COSMOS*). ŁZS musiało być aktywne mimo wcześniejszego leczenia niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (wszystkie próby) i/lub apremilastem (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) bądź inhibitorami TNF $\alpha$  (próba *COSMOS*). Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 373 chorych w grupie GUS 100 Q4W, 564 pacjentów w grupie GUS 100 Q8W i 468 chorych w grupie PBO.

Pierwsze analizowane badanie zostało opisane w oparciu o publikacje *Deodhar 2020* i *Ritchlin 2021*, drugie na podstawie publikacji *Mease 2020, McInnes 2021* i *McInnes 2021a*, a dane dla obu tych prób odnaleziono w publikacjach *Mease 2021, McGonagle 2021, Rahman 2021* i *Rahman 2021c*. Wyniki badania *COSMOS* przedstawiono w publikacji *Coates 2021c*. Uwzględniono także 27 doniesień konferencyjnych. Ponadto w celu odnalezienia nowych danych, nieprzedstawionych w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych, przeszukano dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*, opublikowanego przez EMA.

W ramach opisów skuteczności i bezpieczeństwa badań prezentowano tylko informacje na temat dawki GUS 100 Q8W, która jest uwzględniona w programie lekowym. Z uwagi na błędne przeprowadzenie

procedury „*early escape*” w badaniu *COSMOS* (część pacjentów została skierowana na ścieżkę „*early escape*” pomimo niespełnienia przyjętych kryteriów zastosowania tej procedury), analizy dla części punktów końcowych wykonano z korektą tego błędu – EE (*early escape*).

### Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* można stwierdzić, że:

- GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo (w 24 tyg., chyba, że zaznaczono inaczej):
  - w obrębie oceny łuszczycowego zapalenia stawów charakteryzuje się:
    - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **ACR20** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 2,12 (95% CI: 1,80; 2,50),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI (*non-responder imputation*) w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS* i 2,08 (95% CI: 1,77; 2,46),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy metodą NRI we wszystkich próbach, dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 1,97 (95% CI: 1,64; 2,37),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 2,44 (95% CI: 1,68; 3,54),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 6) dla analizy NRI i 2,59 (95% CI: 1,79; 3,74),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5) dla analizy uwzględniającej korektę EE w badaniu *COSMOS* – metaanalizy danych z włączonych badań;
    - znamienne większą częstością uzyskiwania **ACR50** – dla populacji ogólnych badań RB 2,66 (95% CI: 1,98; 3,57),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8), 2,70 (95% CI: 2,01; 3,62),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) dla analizy metodą NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz z uwzględnieniem korekty EE w badaniu *COSMOS*, dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 2,38 (95% CI: 1,73; 3,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 9), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 4,11 (95% CI:



- 1,92; 8,80),  $p = 0,0003$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 11) dla analizy NRI i 4,34 (95% CI: 2,03; 9,29),  $p = 0,0002$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 10) dla analizy uwzględniającej korektę EE w badaniu *COSMOS* – metaanalizy danych z włączonych badań;
- istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **ACR70** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 3,85 (95% CI: 2,32; 6,39),  $p < 0,0001$ , NNT = 10 (95% CI: 8; 15) (metoda NRI), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 3,74 (95% CI: 2,20; 6,36),  $p < 0,0001$ , NNT = 8 (95% CI: 6; 12), a dla danych uwzględniających chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB = 4,71 (95% CI: 1,01; 21,93),  $p = 0,0482$ , NNT = 20 (95% CI: 12; 66) – metaanalizy danych z włączonych badań;
  - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **ACR20 i ACR50 w 16 tyg.**, odpowiednio RB = 1,75 (95% CI: 1,47; 2,09),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) i RB = 2,54 (95% CI: 1,81; 3,58),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 10) – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - znamienne większą redukcją procentową punktacji wszystkich **składowych ACR20** na podstawie metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz istotnie większą redukcją punktową wszystkich **składowych ACR20** ( $p \leq 0,01$ ) na podstawie badania *COSMOS*;
  - istotnie większym prawdopodobieństwem **ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych**, RB = 1,77 (95% CI: 1,43; 2,19),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 8) – metaanaliza danych z włączonych badań;
  - znamienne większą redukcją **wskaźnika stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Leeds (LEI)** – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -0,50 (95% CI: -0,77; -0,23),  $p = 0,0003$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*); zmiany te były istotne w podgrupach pacjentów z wyjściowym łagodnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, jak i ciężkim, odpowiednio MD = -0,40 (95% CI: -0,75; -0,05),  $p = 0,0268$  i MD = -0,70 (95% CI: -1,23; -0,17),  $p = 0,0098$ ;

- istotnie mniejszym odsetkiem chorych z **nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgnistych**, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,86), p = 0,0204, NNT = 12 (95% CI: 7; 66) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
- istotnie większym prawdopodobieństwem **ustąpienia zapalenia palców**, RB = 1,48 (95% CI: 1,19; 1,83), p = 0,0004, NNT = 6 (4; 12) – metaanaliza danych z włączonych badań;
- znamienne większą redukcją **wskaźnika oceniający stopień zapalenia palców (LDI)** – średnia różnica zmian (LSM) wyniosła -1,89 (95% CI: -2,99; -0,79), p = 0,0020 (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
- istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **minimalnej aktywności choroby (MDA)** – dla populacji ogólnych badań RB wyniosło 3,31 (95% CI: 2,27; 4,81), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 6; 9), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 2,69 (95% CI: 1,13; 6,37), p = 0,0250, NNT = 7 (95% CI: 5; 12), a dla danych z uwzględnieniem chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB wyniosło 5,13 (95% CI: 1,87; 14,10), p = 0,0015, NNT = 9 (95% CI: 6; 15) – metaanalizy danych z włączonych badań;
- znamienne większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **bardzo niskiej aktywności choroby (VLDA)**, RB = 3,70 (95% CI: 1,44; 9,50), p = 0,0066, NNT = 33 (20; 84) – metaanaliza danych z włączonych badań;
- brakiem różnic w zmianie punktacji **vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS** – tak ogółem, jak i w ocenie erozji stawu i zwężenia szpary stawowej, a także w odsetku chorych osiągających **brak radiograficznej progresji** ogółem, jak i dotyczącej erozji stawu czy zwężenia szpary stawowej lub, u których stwierdzono deformacje o obrazie „zastruganego ołówka” (*pencil in cup*) lub uogólnioną osteolizą (*gross osteolysis*);
- istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia **odpowiedzi i remisji DAS28-CRP** (metaanalizy danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio RB = 1,49 (95% CI: 1,32; 1,67), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i RB = 2,67 (95% CI: 1,33; 5,37), p = 0,0059, NNT = 7 (95% CI: 5; 12), jak i **niskiej**

**aktywności choroby (LDA) wg DAS28-CRP** (dane z próby *DISCOVER-1*), RB = 2,48 (95% CI: 1,62; 3,81),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 7);

- znamienne większą redukcją wyniku **DAS28-CRP**, MD = -0,65 (95% CI: -0,81; -0,49),  $p < 0,0001$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
- istotnie większym odsetkiem pacjentów z **odpowiedzą mPsARC w 16 i 24 tyg.**, odpowiednio RB = 1,57 (95% CI: 1,37; 1,81),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i RB = 1,64 (95% CI: 1,42; 1,89),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 6) – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- znamienne większą redukcją **wskaźnika GRACE**, WMD = -1,44 (95% CI: -1,66; -1,21),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- istotnie większą redukcją punktacji w **skali mCPDAI**, MD = -1,64 (95% CI: -2,01; -1,27),  $p < 0,0001$  (dane z badania *DISCOVER-2*);
- znamienne większą redukcją ogólnej punktacji, jak i punktacji poszczególnych podskali **skali BASDAI** tak osobno w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*, jak i dla danych spulowanych z tych prób (dla wyniku ogólnego MD = 1,40 [95% CI: -2,07; -0,73],  $p < 0,0001$ );
- istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania **BASDAI50**, **BASDAI20** i **BASDAI70**, odpowiednio RB = 2,10 (95% CI: 1,33; 3,33),  $p = 0,0016$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 12), RB = 1,61 (95% CI: 1,21; 2,15),  $p = 0,0010$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 10) i RB = 2,62 (95% CI: 1,29; 5,33),  $p = 0,0076$ , NNT = 8 (95% CI: 5; 25) oraz brakiem różnic w ocenie **BASDAI90** – metaanalizy danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- znamienne większym odsetkiem chorych uzyskujących **≥ 2-punktową poprawę w skali BASDAI**, RB = 1,95 (95% CI: 1,37; 2,77),  $p = 0,0002$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 8) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- istotnie większą redukcją nasilenia choroby ocenianego w **skali mBASDAI**, MD = -1,30 (95% CI: -2,01; -0,59),  $p = 0,0003$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
- znamienne większą redukcją wyniku **skali ASDAS**, MD = -0,70 (95% CI: -1,02; -0,38),  $p < 0,0001$  (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
- istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **klinicznie istotnej poprawy ASDAS** (RB = 1,81 [95% CI: 1,27; 2,57],  $p = 0,0010$ , NNT = 5 [95% CI: 3;

11]), **dużej poprawy ASDAS** (RB = 2,83 [95% CI: 1,46; 5,47],  $p = 0,0020$ , NNT = 6 [95% CI: 4; 16]), **nieaktywnej choroby wg ASDAS** (RB = 6,48 [95% CI: 1,94; 21,72],  $p = 0,0024$ , NNT = 8 [95% CI: 5; 18]), a także **niskiej aktywności choroby wg ASDAS** (RB = 2,46 [95% CI: 1,51; 3,99],  $p = 0,0003$ , NNT = 5 [95% CI: 3; 9]) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);

- **znamiennie większym odsetkiem chorych z PASDAS LDA i PASDAS LDA lub VLDA**, odpowiednio RB = 3,40 (95% CI: 2,37; 4,87),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) i RB = 2,76 (95% CI: 1,58; 4,83),  $p = 0,0004$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11) (dane z badania *DISCOVER-1*);
- **istotnie większą redukcją punktacji PASDAS**, WMD = -1,10 (95% CI: -1,31; -0,89),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- **znamiennie większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji DAPSA** (metaanaliza włączonych badań) i **remisji klinicznej DAPSA** (dane spulowane z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio RB = 3,52 (95% CI: 1,79; 6,94),  $p = 0,0003$ , NNT = 19 (95% CI: 13; 36) i RB = 3,37 (95% CI: 1,69; 6,73),  $p = 0,0006$ , NNT = 16 (95% CI: 11; 33) oraz **DAPSA LDA** (metaanaliza włączonych badań) i **LDA klinicznej DAPSA** (metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), odpowiednio RB = 2,12 (95% CI: 1,68; 2,68),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8) i RB = 2,12 (95% CI: 1,64; 2,73),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 8);
- **istotnie większą redukcją punktacji wskaźnika DAPSA**, WMD = -9,01 (95% CI: -10,93; -7,08),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z włączonych badań;
- w ramach oceny objawów łuszczycy charakteryzuje się:
  - **istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskiwania odpowiedzi wg IGA**, biorąc zarówno pod uwagę populację ogólną z obu badań, jak i populację ogólną z badania *DISCOVER-2* i odpowiadającą jej podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, ale też zestawienie danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, odpowiednio RB = 3,88 (95% CI: 2,98; 5,06),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3), RB = 3,58 (95% CI: 2,72; 4,73),

- $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) i RB = 5,37 (95% CI: 2,60; 11,10),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 4) – metaanalizy danych z włączonych prób;
- znamienne większym odsetkiem chorych z **IGA 0**, RB = 6,03 (95% CI: 3,88; 9,38),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 4) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
  - istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania **PASI75**, **PASI 90** i **PASI100** – dla populacji ogólnych odpowiednio RB = 4,15 (95% CI: 3,24; 5,30),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3), RB = 6,20 (95% CI: 4,38; 8,79),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RB = 8,23 (95% CI: 3,17; 21,33),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 7) (8,43 [95% CI: 3,25; 21,85],  $p < 0,0001$ , NNT = 4 [95% CI: 3; 6] w przypadku analizy z korektą EE w próbie *COSMOS*), dla zestawienia populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* RB = 6,15 (95% CI: 4,20; 9,02),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3) dla PASI90 i RB = 7,70 (95% CI: 1,58; 37,66),  $p = 0,0117$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 6) dla PASI100, a dla danych uwzględniających chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* RB dla PASI90 wyniosło 6,40 (95% CI: 2,88; 14,21),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4), a dla PASI100 7,88 (95% CI: 2,24; 27,68),  $p = 0,0013$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 7) i 8,55 (95% CI: 2,44; 30,01),  $p = 0,0008$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6) w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS* – metaanalizy danych z włączonych prób;
  - znamienne większą redukcją punktacji **wskaźnika PASI**, WMD = -7,55 (95% CI: -8,56; -6,53),  $p < 0,0001$  – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
- w obrębie oceny jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:
    - znamienne większą poprawą **punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36**, WMD = 3,99 (95% CI: 3,17; 4,81),  $p < 0,0001$  oraz WMD = 4,12 (95% CI: 3,29; 4,94),  $p < 0,0001$  w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS* i istotnie większym prawdopodobieństwem **≥ 5-punktową poprawą tej składowej**, RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6) (metaanaliza danych z włączonych prób);

- istotnie większą poprawą **punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36**, MD = 1,63 (95% CI: 0,64; 2,62), p = 0,0013 i znamienne większym prawdopodobieństwem **≥ 5-punktową poprawą tej składowej**, RB = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), p = 0,0009, NNT = 11 (95% CI: 7, 24) (metaanaliza danych z włączonych prób);
- istotnie większą poprawą punktacji **skali EQ-5D-5L (EQ-VAS)**, jak i **wskaźnika EQ-5D**, odpowiednio MD = 11,58 (95% CI: 8,06; 15,10), p < 0,0001 i MD = 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08), p < 0,0001 (dane z badania *DISCOVER-2*);
- istotnie większą poprawą punktacji **skali FACIT-F**, średnia ważona różnica zmian (LSM) wynosiła 3,91 (95% CI: 2,98; 5,15), p < 0,0001 (metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*), jak i znamienne większym odsetkiem chorych, u których odnotowano **istotną klinicznie poprawą w tej skali**, RB = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,71), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9) – metaanaliza danych z włączonych prób;
- istotnie większą redukcję punktacji ogólnej **kwestionariusza DLQI** (MD = -6,82 [95% CI: -7,85; -5,79], p < 0,0001), jak i jego poszczególnych podskali (dane z badania *DISCOVER-2*);
- znamienne większym odsetkiem chorych z **całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą**, jak i **brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia**, odpowiednio RB = 3,17 (95% CI: 2,21; 4,55), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i RB = 5,40 (95% CI: 3,52; 8,29), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3), a także **≥ 5-punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI**, RB = 2,21 (95% CI: 1,76; 2,76), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 3) (dane z próby *DISCOVER-2*);
- znamienne większą poprawą wszystkich analizowanych domen **kwestionariusza PROMIS-29**, jak i istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskiwania **istotnej klinicznie poprawy w tych domenach** (dane z badania *DISCOVER-1*);
- istotnie większą poprawą stopnia niepełnosprawności w ramach oceny **kwestionariuszem HAQ-DI**, WMD = -0,22 (95% CI: -0,28; -0,16), p < 0,0001 oraz WMD = -0,23 (95% CI: -0,29; -0,17), p < 0,0001 w przypadku analizy z korektą EE w badaniu *COSMOS* (metaanalizy danych z włączonych badań) oraz znamienne większym odsetkiem pacjentów z **klinicznie istotną poprawą w ramach tego kwestionariusza**, zarówno w ramach metaanaliz populacji ogólnych prób

- (RB = 1,75 [95% CI: 1,46; 2,09],  $p < 0,0001$ , NNT = 5 [95% CI: 4; 8]), jak i populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1* (1,62 [95% CI: 1,33; 1,98],  $p < 0,0001$ , NNT = 6 [95% CI: 4; 9]), a także zestawienia danych chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS* (RB = 2,16 [95% CI: 1,45; 3,22],  $p = 0,0002$ , NNT = 5 [95% CI: 4; 9]);
- istotnie większą redukcją punktacji we **wszystkich narzędziach do oceny bólu** (metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - znamienne większą redukcją **prezenteizmu, ogólnego pogorszenia produktywności**, jak i **dziennej aktywności**, przy braku różnic w ocenie **absenteizmu** (dane z badania *DISCOVER-2*);
- w ramach oceny złożonych punktów końcowych:
    - istotnie większym odsetkiem chorych z **PASI90/ACR20** w podgrupie pacjentów wcześniej niestosujących inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, RB = 4,58 (95% CI: 1,40; 15,00),  $p = 0,0120$ , NNT = 5 (95% CI: 3; 14), przy braku różnic wśród chorych, którzy wcześniej takie leczenie stosowali;
    - znamienne większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **PASI75/ACR20** (analiza z imputacją danych), 5,22 (95% CI: 3,56; 7,65),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;
    - istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących **PASI75/odpowiedź mPsARC**, RB = 4,98 (95% CI: 3,55; 6,99),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) – metaanaliza danych z prób *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*.
  - w ramach długookresowej oceny skuteczności we wszystkich analizowanych punktach końcowych (tak dychotomicznych, jak i ciągłych) w 48 tyg. w próbie *COSMOS* i w 52 tyg. zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz w 100 tyg. w badaniu *DISCOVER-2* odnotowane w 24 tyg. odsetki chorych z poszczególnymi punktami końcowymi, jak i poprawy ich punktacji wśród pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W utrzymały się na podobnym poziomie lub zwiększyły (w przypadku oceny odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszyły). Z kolei u pacjentów, którzy w 24 tyg. przeszli na leczenie GUS 100 Q4W z PBO s 52 tyg. i 100 tyg. stwierdzono wzrost odsetka chorych z poszczególnymi punktami końcowymi (spadek w przypadku oceny pojawienia się nowozdiagnozowanego zapalenia przyczepów ścięgniastych), jak i zwiększenie poprawy ich punktacji.

## Bezpieczeństwo

Na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* można stwierdzić, że:

- GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo (w 24 tyg., chyba, że zaznaczono inaczej) charakteryzuje się:
  - brakiem istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (metaanalizy włączonych prób);
  - brakiem znamiennych różnic w częstości występowania większości poszczególnych ocenianych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, której ryzyko wystąpienia było znamienne częstsze podczas terapii GUS 100 Q8W, RR = 2.54 (95% CI: 1,19; 5,41), p = 0,0160, NNH = 27 (95% CI: 16; 121) (metaanalizy włączonych prób) i łuszczycy, której ryzyko pojawienia okazało się istotnie mniejsze podczas takiego leczenia, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,0163, NNT = 34 (95% CI: 21; 92) (dane spulowane z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*);
  - brakiem istotnych różnic w częstości pojawienia się nowotworów, zakażeń i ciężkich zakażeń między grupą GUS 100 Q8W i placebo, tak w poszczególnych próbach, jak i w oparciu o metaanalizę włączonych prób;
  - ponadto w badaniach *DISCOVER-2* i *COSMOS* nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w próbie *DISCOVER-1* wystąpił on jedynie w grupie placebo – doprowadziła do niego niewydolność serca 166 dni po pierwszej dawce PBO (chory nie otrzymał GUS).

w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa profil bezpieczeństwa GUS był we wszystkich badaniach podobny do tego z 24-tygodniowego okresu obserwacji.

## Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa

Metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) została wykonana przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy i dostarczona w formie gotowych wyników, dopasowanych do warunków wniosku refundacyjnego w polskich warunkach. Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej zostały opublikowane pełnotekstowo – *Mease 2021c*. W ramach prowadzonej analizy sieciowej autorzy wyróżnili łącznie 7 punktów końcowych, na podstawie których starano się ocenić wzajemną skuteczność i



bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W prezentowanej metaanalizie sieciowej, dostosowanej do polskich warunków, uwzględniono ostatecznie 22 badania RCT, oceniających łącznie 16 terapii w ramach następujących porównań:

- GUS 100 Q8W vs PBO: badania *DISCOVER-1* (publikacja *Deodhar 2020*), *DISCOVER-2* (publikacja *Mease 2020*) i *COSMOS* (publikacja *Coates 2021c*);
- ADA vs PBO: badania *ADEPT* (publikacje *Mease 2005*, *Mease 2009*, *Gladman 2007*, *Mease 2013*, *Landewe 2019*), *SELECT-PsA 1* (publikacja *McInnes 2021*) i *Genovese 2007*;
- SEC 300 vs ADA: badanie *EXCEED* (publikacje *McInnes 2020*, *Gottlieb 2021a*);
- SEC 300 vs SEC 150 vs PBO: badania *FUTURE 2* (publikacje *McInnes 2015*, *Coates 2018*, *Kavanaugh 2016*, *McInnes 2017*, *McInnes 2018*, *Coates 2018a*, *Coates 2020a*), *FUTURE 3* (publikacja *Nash 2018*), *FUTURE 4* (publikacja *Kivitz 2019*), *FUTURE 5* (publikacje *Mease 2018*, *van der Heijde 2020*, *Mease 2021d*) i *MAXIMIZE* (publikacja *Baraliakos 2021*);
- SEC 150/300 vs PBO: badanie *ULTIMATE* (publikacja *D'Agostino 2021*);
- GOL 50 vs PBO: badanie *GO-REVEAL* (publikacje *Kavanaugh 2009*, *Kavanaugh 2013*, *Kavanaugh 2016a*, *Kavanaugh 2012*, *Leu 2019*);
- IFX 5 vs PBO: badanie *IMPACT-2* (publikacje *Antoni 2005*, *Kavanaugh 2006*, *Kavanaugh 2007*, *van der Heijde 2007*);
- ETA 25 vs PBO: badanie *Mease 2004* (publikacje *Mease 2004*, *Mease 2010*);
- TOF 5 vs PBO: badania *OPAL-BEYOND* (publikacje *Gladman 2017*, *Helliwell 2018*, *Strand 2019*, *Merola 2020*) i *OPAL-BROADEN* (publikacje *Mease 2017*, *Helliwell 2018*, *Strand 2019*);
- CERT 200 vs CERT 400 vs PBO: badanie *RAPID-PsA* (publikacje *Mease 2014*, *Gladman 2014*, *Mease 2015*, *van der Heijde 2018*, *van der Heijde 2014*, *Walsh 2018*);
- IXE 80 Q2W/Q4W vs ADA 40: badanie *SPIRIT-H2H* (publikacje *Mease 2020b*, *Smolen 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs ADA 40 vs PBO: badanie *SPIRIT-P1* (publikacje *Mease 2017a*, *Coates 2017*, *Gottlieb 2018*, *van der Heijde 2018a*, *Tillett 2019*, *Tillett 2020*, *Chandran 2020*);
- IXE 80 Q2W vs IXE 80 Q4W vs PBO: badanie *SPIRIT-P2* (publikacje *Nash 2017*, *Tillett 2019*, *Kavanaugh 2019*, *Nash 2018a*, *Orbai 2021a*).

[Redacted text]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 12 Dyskusja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, zwane także w dermatologii łuszczycą stawową, ang. *psoriatic arthritis*) to przewlekła choroba zapalna stawów występująca u chorych na łuszczycę. Przyczyna ŁZS nie jest znana, podobne jak w przypadku samej łuszczycy. Patogeneza łuszczycowego zapalenia stawów jest złożona i obejmuje czynniki genetyczne, środowiskowe oraz stan zapalny mediowany immunologicznie. Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa (APD Tremfya 2022).

Łuszczycowe zapalenie stawów może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniętych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyńki oka, aorty i wady zastawkowe. Opisywana jednostka chorobowa znacząco wpływa na jakość życia pacjentów, a oddziaływanie to obejmuje wiele aspektów. Łuszczycowe zapalenie stawów wpływa także na aktywność zawodową chorych. Grupa pacjentów dotkniętych tym schorzeniem charakteryzuje się wysokim poziomem bezrobocia oraz niepełnosprawności w pracy, co powiązane jest z długim czasem trwania choroby, pogorszeniem funkcjonalności fizycznej, a także niższym wykształceniem. W ostatnich latach dostęp do skutecznych terapii u pacjentów z chorobami reumatycznymi znacząco się poprawił, no co miało wpływ zarówno uwzględnienie nowych terapii w ramach programów lekowych, jak i zmiany niektórych kryteriów kwalifikacji do programów. Pomimo dostępności wielu preparatów u części chorych nadal dochodzi do utraty kontroli choroby i w konsekwencji postępującej erozji i deformacji stawów. Ponadto nie wszystkie elementy tej wieloaspektowej choroby reagują tak samo dobrze na obecnie dostępne leczenie, różne leki mogą wykazywać różną skuteczność u chorych głównie z zajęciem stawów, inne u chorych z postacią osiową, a inne wśród pacjentów ze współistniejącymi zmianami skórnymi, które silnie mogą wpływać na obniżenie jakości życia. Istnieje zatem potrzeba wprowadzenia kolejnych terapii o odmiennym mechanizmie działania i potencjalnie korzystniejszym wpływie na różnorodne objawy łuszczycowego zapalenia stawów oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa, by zapewnić szeroki wachlarz możliwości leczenia tej wieloaspektowej choroby. Odpowiedzią na powyższe potrzeby pacjentów może być guselkumab, czyli pierwsze przeciwciało celowane na interleukinę 23, zarejestrowane w leczeniu ŁZS.

Zgodnie z wnioskiem, guselkumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” z identycznymi

zapisami jak inne, obecnie refundowane w tym programie leki. W programie tym populację stanowią pacjenci z aktywną postacią choroby oraz z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u tych chorych znajdują zastosowanie leki biologiczne z grup TNFi, IL23i, IL-17i, IL-12/23i lub syntetyczne – JAKi. W ramach obowiązującego programu lekowego refundowane są w polskich warunkach następujące leki: anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), anty-IL-17 (iksekizumab, sekinumab) oraz JAKi (tofacytynib). W związku z powyższym leki te uznano za właściwe komparatory dla produktu leczniczego Tremfya (APD Tremfya 2022). W grupie komparatorów uwzględniono także placebo celem szerszej analizy efektywności klinicznej oraz oceny możliwości wykonania porównania pośredniego.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu, a także jego porównania z wybranymi komparatorami, przeprowadzono przegląd systematyczny, mający na celu identyfikację badań oceniających ten lek we wnioskowanej populacji chorych. W wyniku przeglądu zidentyfikowano trzy badania kliniczne RCT III fazy (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* oraz *COSMOS*), w których guselkumab porównywano z placebo w populacji chorych z ŁZS. Opisywane badania różniły się wcześniejszym zastosowaniem terapii biologicznych – w badaniu *DISCOVER-2* pacjenci nie mogli wcale otrzymać takiego leczenia, w próbie *DISCOVER-1* nie dopuszczone było u chorych stosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF $\alpha$ , a w badaniu *COSMOS* włączono tylko pacjentów, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (*COSMOS*). ŁZS musiało być aktywne mimo wcześniejszego leczenia niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (wszystkie próby) i/lub apremilastem (badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*) bądź inhibitorami TNF $\alpha$  (próba *COSMOS*). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono jednak badań porównujących bezpośrednio guselkumab z wybranymi komparatorami aktywnymi, obecnie objętymi refundacją w programie lekowym. W związku z brakiem takich badań, podmiot niezależny od Wnioskodawcy Wnioskodawca przeprowadził centralnie szeroką metaanalizę sieciową, w ramach której udało się porównać guselkumab z pozostałymi terapiami stosowanymi w ŁZS, wskazanymi jako odpowiednie komparatory niniejszej analizy. Dlatego przedłożony raport przedstawia opis skuteczności oraz bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie własnego wyszukiwania, jak i wyniki metaanalizy sieciowej, dostarczone przez Wnioskodawcę. Ze względu, że podstawowy przegląd systematyczny i analiza ilościowa został ograniczony do najbardziej wiarygodnych badań eksperymentalnych III fazy (także by zachować zgodność z kryteriami włączenia do analizy ilościowej w ramach metaanalizy

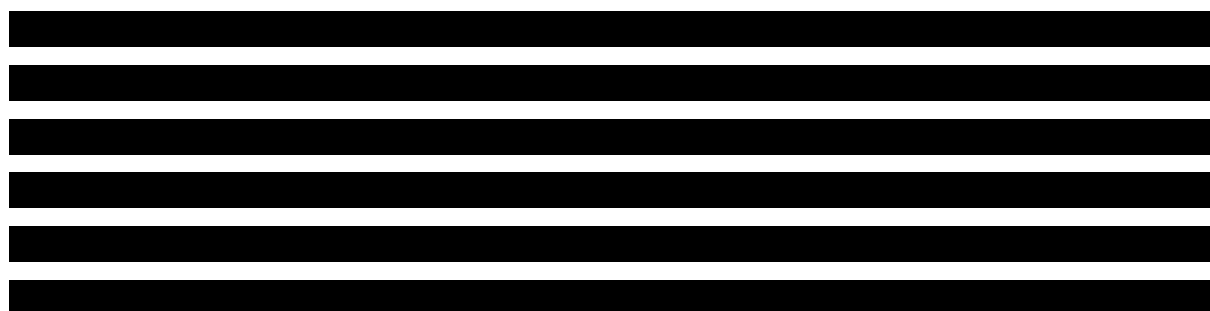
sieciowej dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny) osobno przedstawiono dodatkowo opis jakościowy odnalezionego badania II fazy dla guselkumabu – *Deodhar 2018*.

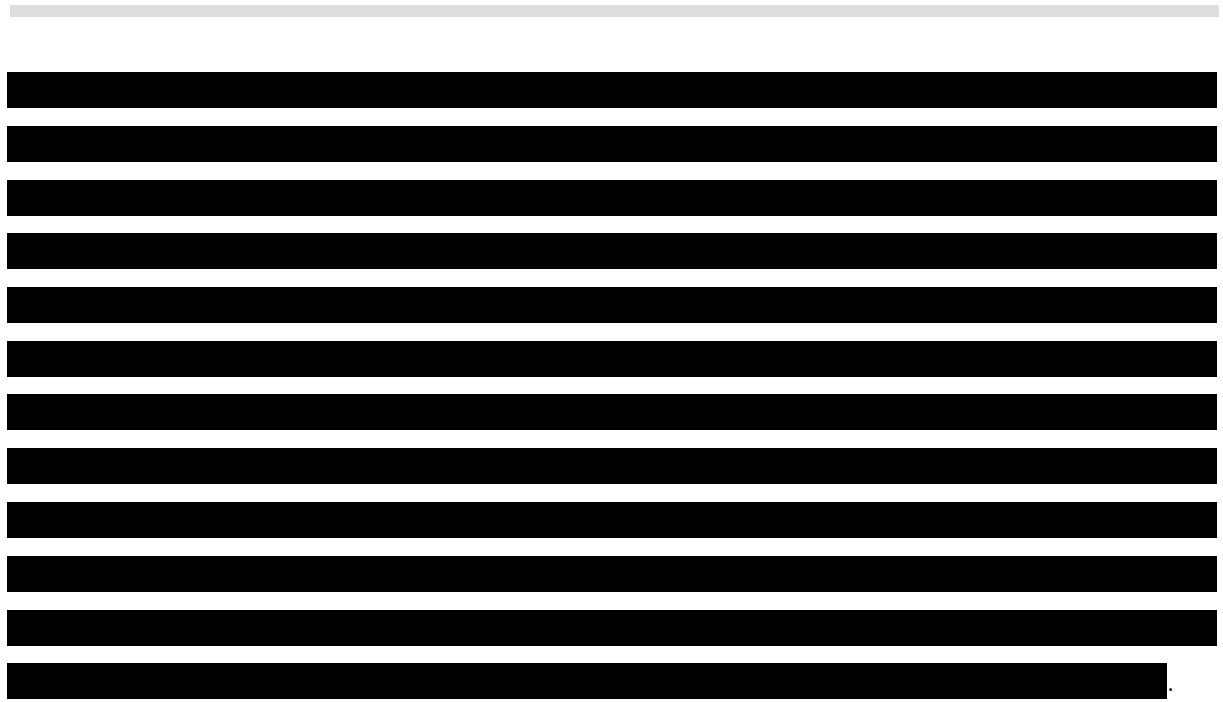
Przedmiotem wniosku była refundacja guselkumabu w dawce 100 mg, podawanego co 8 tygodni – wszystkie odnalezione badania RCTs (*DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*) uwzględniały guselkumab w takim dawkowaniu. Dodatkowo w dwóch pierwszych próbach uwzględniono także dawkę GUS 100 Q4W, która w charakterystyce analizowanego produktu leczniczego jest dopuszczona jako intensyfikacja leczenia w przypadku wysokiego ryzyka uszkodzenia stawów, przedstawiona ona została w raporcie w celach poglądowych i ponieważ została uwzględniona w porównaniu pośrednim, ale nie jest planowana do objęcia refundacją.

Na podstawie wyników włączonych badań można stwierdzić, że wykazano znamienne większą skuteczność GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo w obrębie analizy łuszczykowego zapalenia stawów w 24-tygodniowej obserwacji. U chorych stosujących guselkumab odnotowano istotnie większy odsetek odpowiedzi na leczenie w postaci ACR20, a także stosując bardziej rygorystyczne kryteria ACR50 oraz ACR70, znamienne większe prawdopodobieństwo ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych, jak i ustąpienia zapalenia palców – czemu towarzyszyło także istotnie większa redukcja wskaźnika nasilenia obu tych zapaleń – oraz istotnie częstsze uzyskiwanie minimalnej aktywności chorych, jak i bardzo niskiej aktywności choroby, które to są jednym z głównych celów leczenia chorych z ŁZS. Również w przypadku analizy odpowiedzi wg kryteriów mPsARC prawdopodobieństwo jej osiągnięcia było większe dla GUS 100 Q8W w odniesieniu do PBO. Nie stwierdzono przy tym różnic między grupami w ocenie punktacji vdHS dla ŁZS zarówno ogółem, jak i w ocenie erozji stawu i zwężenia szpary stawowej, co może wskazywać na brak istotnego pogorszenia uszkodzeń strukturalnych stawów w obrazie radiologicznym podczas stosowania guselkumabu, choć dane te pochodzą jedynie z badania *DISCOVER-2*. Także ocena aktywności choroby przy użyciu wskaźnika DAS28-CRP (tak odpowiedzi, jak i remisji oraz niskiej aktywności choroby) wskazywały na istotne korzyści z zastosowania guselkumabu. Podobnie ocena objawów osiowych w postaci zapalenia stawów kręgosłupa wykazała, że odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę w analizie za pomocą skali ASDAS był istotnie większy u pacjentów z grupy guselkumabu – tak samo było w przypadku co najmniej 50% poprawy w skali BASDAI. Znamienne różnice na korzyść GUS 100 Q8W odnotowano też w przypadku innych wskaźników oceniających aktywność ŁZS, w tym DAPSA, PASDAS czy mCPDAI. Biorąc pod uwagę objawy łuszczycy zaobserwowano, że podanie pacjentom GUS 100 Q8W względem PBO wiąże się ze znamienne częstszym uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie w ogólnej ocenie badacza, czyli wystąpienia braku zmian lub zmian minimalnych u chorego – podobnie

było w kontekście oceny całkowitego ustąpienia zmian skórnych u pacjenta. Również pod względem PASI75, PASI90 i PASI100 stwierdzono, że wdrożenie terapii guselkumabem prowadzi do istotnie większego prawdopodobieństwa ich osiągnięcia. Także analiza jakości życia za pomocą poszczególnych skali wykazała, że GUS 100 Q8W w porównaniu do grupy kontrolnej prowadzi do uzyskania lepszego stanu pacjenta. Widoczne to było w znamiennej poprawie punktacji składowej zdrowia fizycznego i psychicznego kwestionariusza SF-36, istotnym zmniejszeniem odczuwalnego zmęczenia, co jest niezmiernie istotne dla pacjentów, znamienne większym odsetkiem chorych z całkowitym ustąpieniem objawów związanych ze skórą, jak i brakiem wpływu stanu skóry na jakość życia czy istotnie większą poprawą stopnia niepełnosprawności w ramach oceny kwestionariuszem HAQ-DI bądź znamienne większą redukcją bólu, jak i prezenteizmu, ogólnego pogorszenia produktywności oraz dziennej aktywności. Nie stwierdzono istotnych różnic między GUS 100 Q8W a PBO pod względem częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia, a także większości poszczególnych ocenianych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, której ryzyko wystąpienia było znamienne częstsze podczas terapii guselkumabem. Także różnice w częstości pojawienia się nowotworów, zakażeń i ciężkich zakażeń były nieznamienne między analizowanymi grupami.

Wspomniane efekty terapeutyczne utrzymywały się w ramach obserwacji długookresowych. Powyższe wnioskowanie, które dotyczyło populacji ogólnych badań w części punktów końcowych oceny skuteczności GUS 100 Q8W, było również zbliżone, biorąc pod uwagę bardziej zbliżone do siebie populacje, czyli populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, a także chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*. Zbliżone do siebie były też wyniki wykorzystujące do przeprowadzonych metaanaliz podstawowej analizy w próbie *COSMOS*, jak i analizy z korektą EE z tego badania, w której wykluczono pacjentów poddanych procedurze wczesnego opuszczenia badania (*early escape*) przez pomyłkę.





**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



## 13 Ograniczenia

### Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeglądu systematycznego dla guselkumabu odnaleziono 3 wiarygodne badania III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, ale nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z innymi lekami refundowanym w programie lekowym. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Ze względu na bardzo szeroki zakres porównań, punktów końcowych i komparatorów nie wykonywano samodzielnie obliczeń, ale przedstawiono metaanalizę sieciową (NMA, ang. *network meta-analysis*), która została wykonana przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy i dostarczona w formie gotowych obliczeń i wyników, dopasowanych do warunków wniosku refundacyjnego w polskich warunkach. Informacje odnośnie przeprowadzonego wyszukiwania oraz metaanalizy sieciowej zaczerpnięto z dokumentów prezentujących techniczny opis metaanalizy sieciowej i opis przeglądu systematycznego (*Janssen 2021, Janssen 2022*), natomiast wyniki metaanalizy sieciowej opracowano na podstawie dostarczonej prezentacji programu Power Point (*Janssen 2022a*). Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej zostały opublikowane pełnotekstowo – *Mease 2021c*;
- nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa guselkumabu w ramach rutynowej praktyki klinicznej, co może ograniczać wnioskowanie na temat rzeczywistej efektywności leczenia guselkumabem;
- [REDACTED];

### Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu COSMOS część pacjentów (ogółem 20/285 [7,0%], w tym 8/96 [8,3%] w grupie PBO oraz 12/189 [6,3%] w grupie guselkumabu) została poddana nieprawidłowo procedurze „early

*escape*” (w 16 tygodniu pacjenci z <5% poprawą w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli rozpocząć stosowanie guselkumabu Q8W, natomiast ci w grupie guselkumabu kontynuowali przypisane leczenie), choć w rzeczywistości pacjenci ci nie spełnili kryteriów warunkujących zastosowanie tej ścieżki terapeutycznej – fakt ten mógł wpływać na wyniki badania oraz możliwość porównania z innymi badaniami, w związku z czym autorzy badania oraz podobnie autorzy metaanalizy sieciowej wprowadzili wariant analizy (analiza EE z ang. *early escape* lub ACEEE, z ang. *analysis correcting for early escape error*), w którym wprowadzono korektę tego błędu: pacjentów z grupy PBO nieprawidłowo skierowanych na procedurę „*early escape*” i przerywających dotychczasowe stosowanie placebo (oraz otrzymujących guselkumab w tygodniu 16 i 20) uznano za spełniających kryteria niepowodzenia leczenia z powodu jego zmiany i byli traktowani jako „*non-responders*”, natomiast chorzy otrzymujący guselkumab, z uwagi na fakt że nie zmienili terapii w wyniku procedury „*early escape*”, nie byli traktowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia wyniki były uwzględnione wśród innych chorych z grupy guselkumabu (o ile nie spełnili innych kryteriów niepowodzenia leczenia, jak wprowadzenie/zmiana dawki leczenia towarzyszącego);

- Ograniczeniem wszystkich badań uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej był stosunkowo krótki okres obserwacji z obecną kontrolą placebo (24 tygodnie), co nie pozwalało prowadzić wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności leczenia przez dłuższy czas, zwłaszcza, że ŁZS jest schorzeniem trwającym całe życie, które wymaga terapii przewlekłej; niemniej jednak dane długookresowe wykazały, że w przypadku oceny skuteczności odnotowane w 24 tyg. odsetki chorych z poszczególnymi punktami końcowymi, jak i poprawy ich punktacji wśród pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W w 48 tyg. w próbie *COSMOS* i w 52 tyg. zarówno w badaniu *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* oraz w 100 tyg. w badaniu *DISCOVER-2* utrzymały się na podobnym poziomie lub zwiększyły (w przypadku oceny odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszyły), natomiast u pacjentów, którzy w 24 tyg. przeszli na leczenie GUS 100 Q4W z PBO s 52 tyg. i 100 tyg. stwierdzono wzrost odsetka chorych z poszczególnymi punktami końcowymi (spadek w przypadku oceny pojawienia się nowozdiagnozowanego zapalenia przyczepów ścięgniastych), jak i zwiększenie poprawy ich punktacji; podobnie było w ramach oceny bezpieczeństwa – profil bezpieczeństwa stosowania guselkumabu był w dłuższym okresie obserwacji podobny do tego, odnotowanego do 24 tyg.;
- opisywane badania różniły się wcześniejszym zastosowaniem terapii biologicznych – w badaniu *DISCOVER-2* pacjenci nie mogli wcale otrzymać takiego leczenia, w próbie *DISCOVER-1* nie

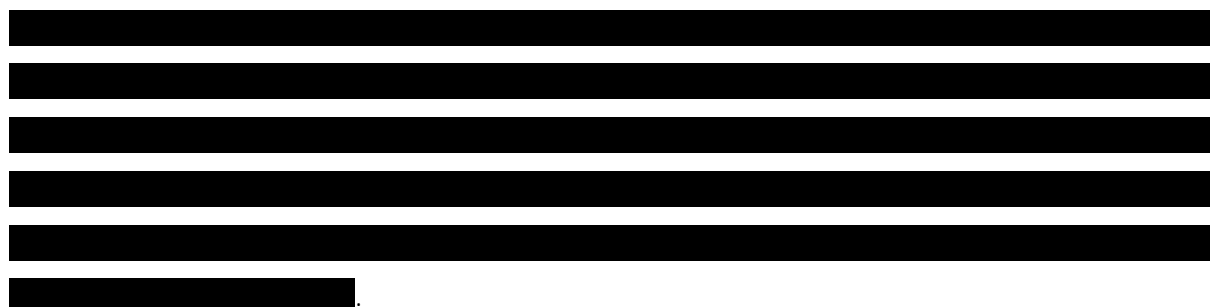
dopuszczone było u chorych stosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF $\alpha$ , a w badaniu *COSMOS* włączono tylko pacjentów, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (*COSMOS*); jednakże przeprowadzone analizy wrażliwości w ramach wykonanych metaanaliz, które uwzględniały zestawienie danych z populacji ogólnej z badania *DISCOVER-2* i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania *DISCOVER-1*, a także chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania *DISCOVER-1* oraz populacji ogólnej próby *COSMOS*, wykazały, że ich wyniki były podobne do rezultatów otrzymanych z uwzględnieniem populacji ogólnych włączonych prób;

- część danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* pochodziła z doniesień konferencyjnych, strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020* zamiast z recenzowanych publikacji pełnotekstowych (dotyczy to np. oceny składowych ACR20, analizy radiograficznej progresji, złożonych punktów końcowych, wskaźnika mCPDAI czy oceny jakości życia, w tym dermatologicznego wskaźnika jakości życia czy oceny produktywności i codziennej aktywności); dodatkowo czasem zdarzały się niespójności między wynikami prezentowanymi w publikacjach pełnotekstowych w porównaniu do doniesień konferencyjnych, co odpowiednio zaznaczono.

## 14 Wnioski końcowe

Łuszczycowe zapalenie stawów może obejmować szeroki wachlarz objawów, obejmujący zapalenia stawów obwodowych, zmiany skórne i zajęcie paznokci, zapalenia stawów osiowych (kręgosłupa i biodrowo-krzyżowych), zapalenie palców (*dactylitis*), zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*), oraz inne, jak zmęczenie, zaburzenia nastroju, depresja, a także zapalenie naczyńówki oka, aorty i wady zastawkowe. Pomimo dostępności licznych leków w obecnym programie lekowym obejmujących leki anty-TNF, anty-IL-17 oraz JAKi znaczna część chorych nie doświadcza trwałej remisji i ŁZS ma charakter postępujący, ze stopniową erozją i deformacją stawów. Ponadto nie wszystkie elementy tej wieloaspektowej choroby reagują tak samo dobrze na obecnie dostępne leczenie. Istnieje potrzeba wprowadzenia kolejnych terapii o odmiennym mechanizmie działania i potencjalnie korzystniejszym wpływie na różnorodne objawy łuszczycowego zapalenia stawów. Odpowiedzią na te niezaspokojone potrzeby pacjentów może być pierwsze zarejestrowane w leczeniu ŁZS przeciwciało celowane na interleukinę 23 – guselkumab.

Wiarygodne badania RCT z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo wykazały, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym ŁZS. Dodatkowo odmienny mechanizm działania pozwala ograniczyć częstość zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla najczęściej obecnie stosowanych grup leków. Poza korzyściami związanymi z poprawą w zakresie głównych klinicznych celów leczenia, należy zwrócić uwagę na szczególnie korzystny schemat dawkowania guselkumabu. Ze względu na długo trwające efekty blokady IL-23, produkt leczniczy Tremfya może być podawany co 8 tygodni drogą podskórną, przy czym większość refundowanych w Polsce leków podaje się z większą częstotliwością.



W świetle dostępnych dowodów, refundacja guselkumabu wydaje się być zasadna biorąc pod uwagę odmienny mechanizm działania, wieloaspektowe korzyści obejmujące nie tylko zmiany stawowe, ale również objawy skórne, korzystny profil bezpieczeństwa oraz możliwość poszerzenia portfolio terapeutycznego obecnego programu lekowego.

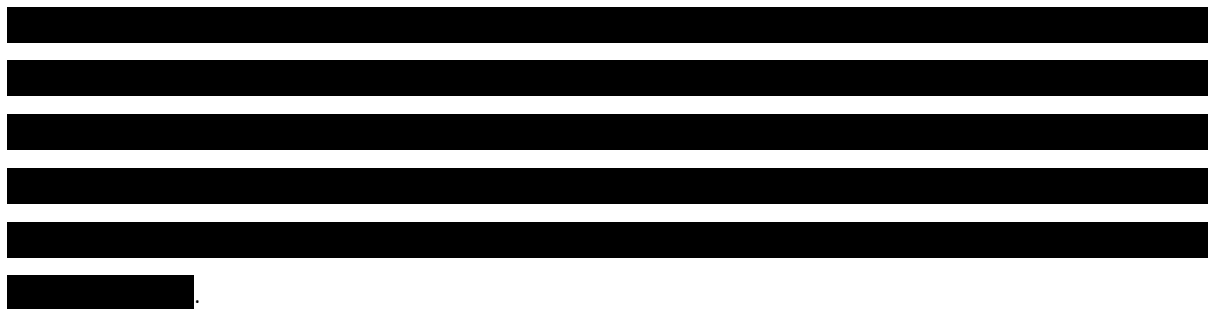
## 15 Załączniki

### 15.1 Guselkumab vs leki w programie lekowym – metaanaliza sieciowa – wyniki dodatkowe

#### 15.1.1 Skuteczność kliniczna – analiza bez korekty ACEEE (*analysis correcting for early escape error*)

##### 15.1.1.1 Odpowiedź według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*)

###### 15.1.1.1.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy

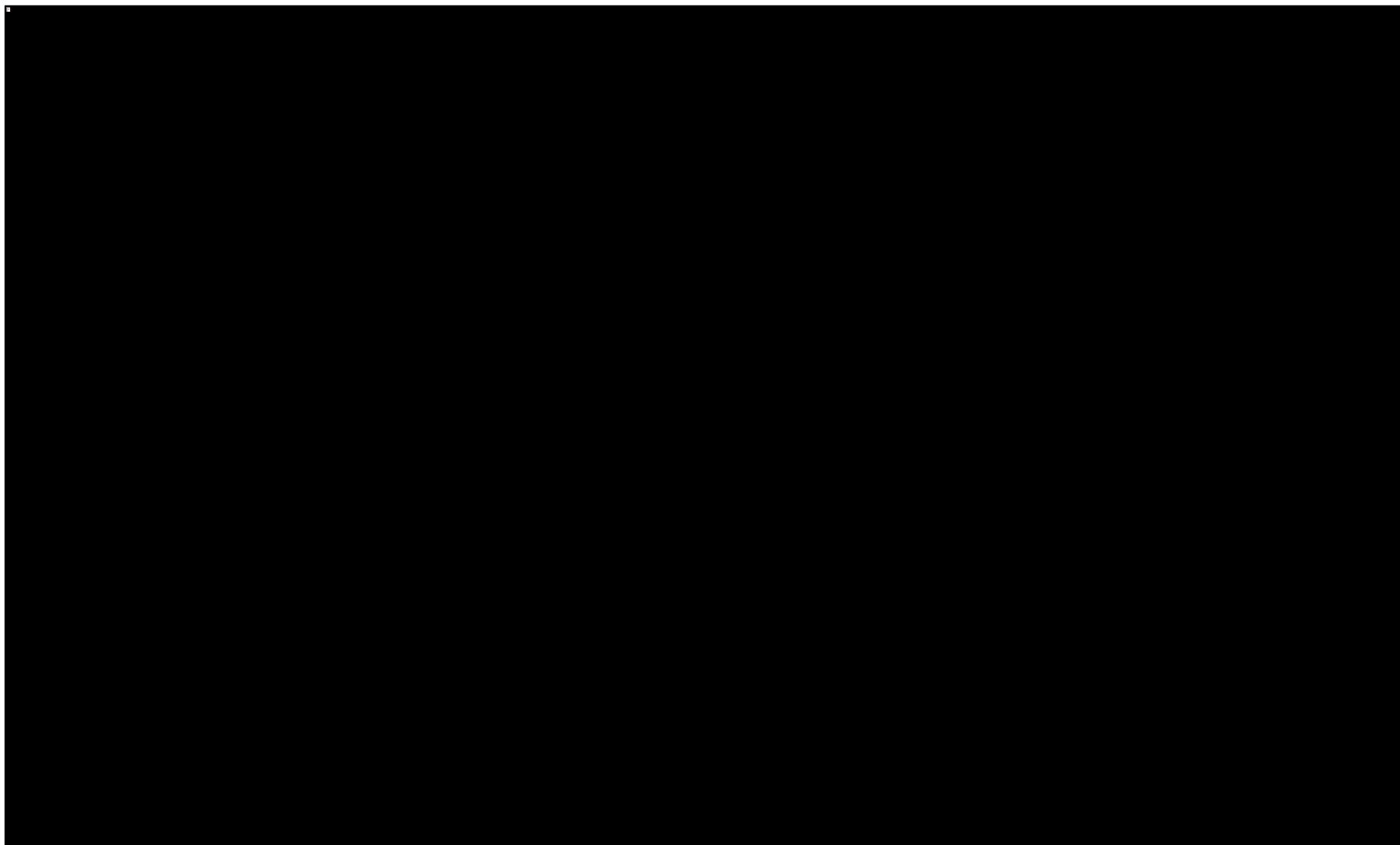


---

Wykres 192. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – odpowiedź wg kryteriów *American College of Rheumatology* (ACR).

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 15.1.1.1.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali określoną poprawę według kryteriów ACR (poprawa o 20%, 50% oraz 70% w stosunku do wartości wyjściowych). Dane te zostały następnie wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego.

Tabela 146. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi wg ACR.

		Tremfya® (guselkumab)		Porównanie	
Liczba pacjentów	n	20%	10	10	10
		50%	5	5	5
Procent pacjentów	%	20%	10	10	10
		50%	5	5	5
Liczba pacjentów	n	70%	3	3	3
		70%	3	3	3
Procent pacjentów	%	70%	3	3	3
		70%	3	3	3
Liczba pacjentów	n	20%	10	10	10
		50%	5	5	5
Procent pacjentów	%	20%	10	10	10
		50%	5	5	5
Liczba pacjentów	n	70%	3	3	3
		70%	3	3	3
Procent pacjentów	%	70%	3	3	3
		70%	3	3	3

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

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

15.1.1.1.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab) | w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

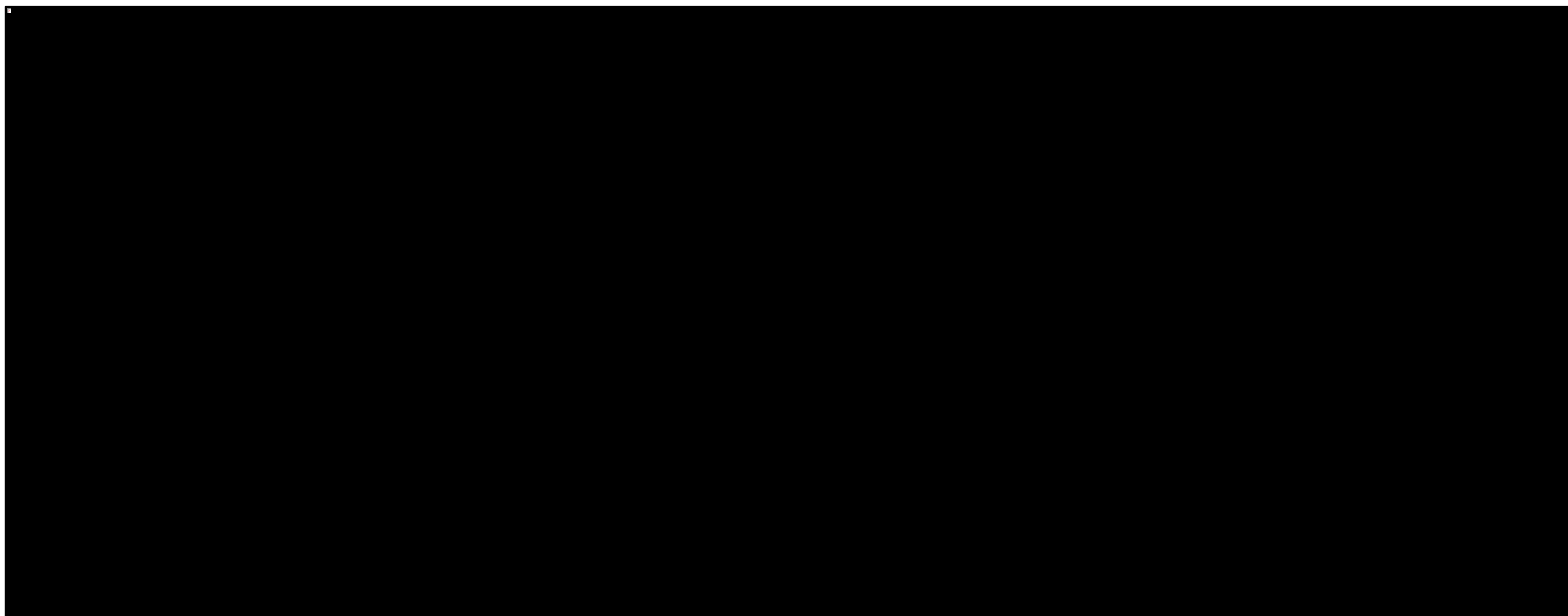


#### 15.1.1.1.3.1 ACR20

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 193. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR20 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

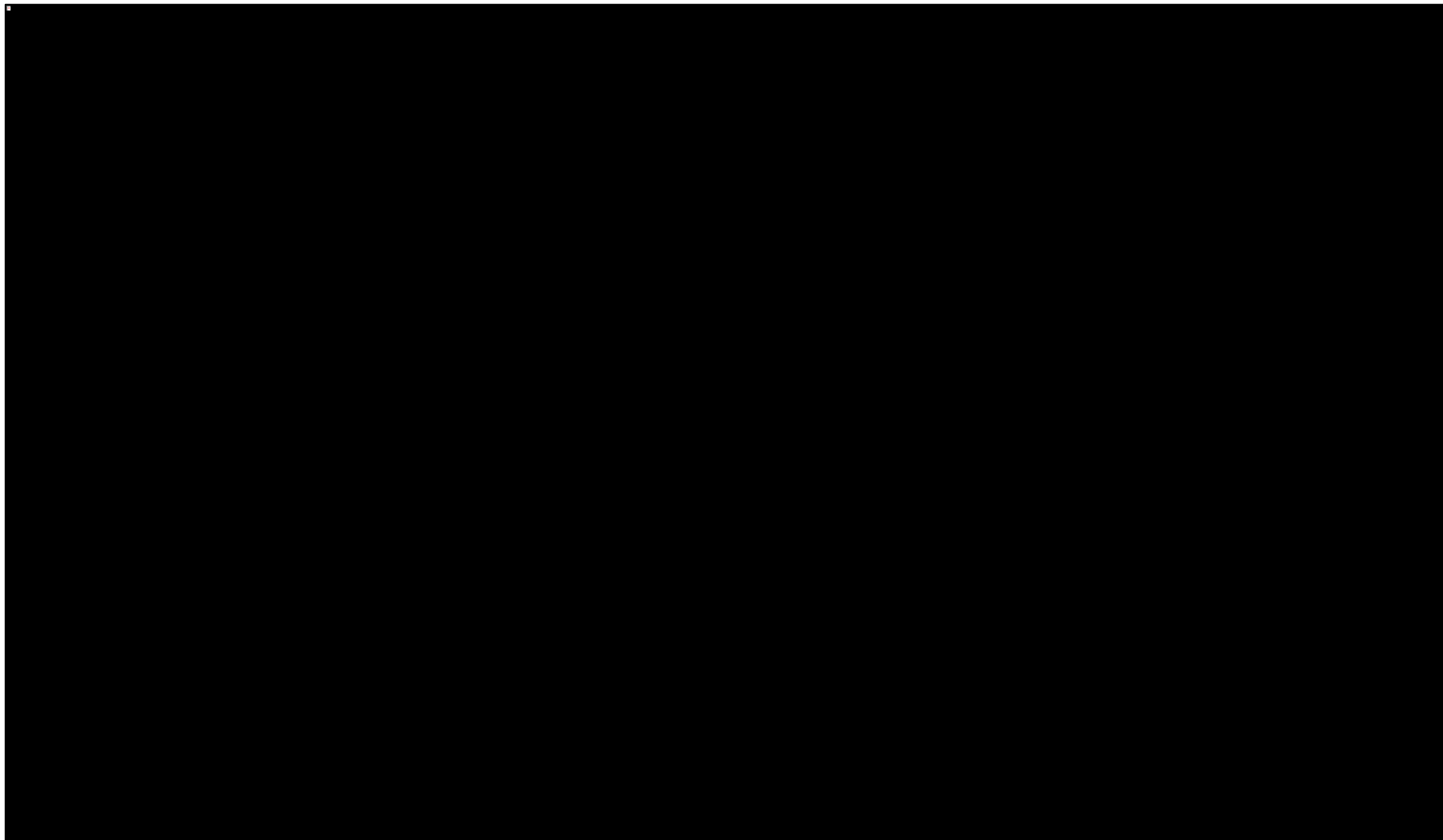
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

---

Wykres 194. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR20) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.

**Tremfya® (guselkumab)**

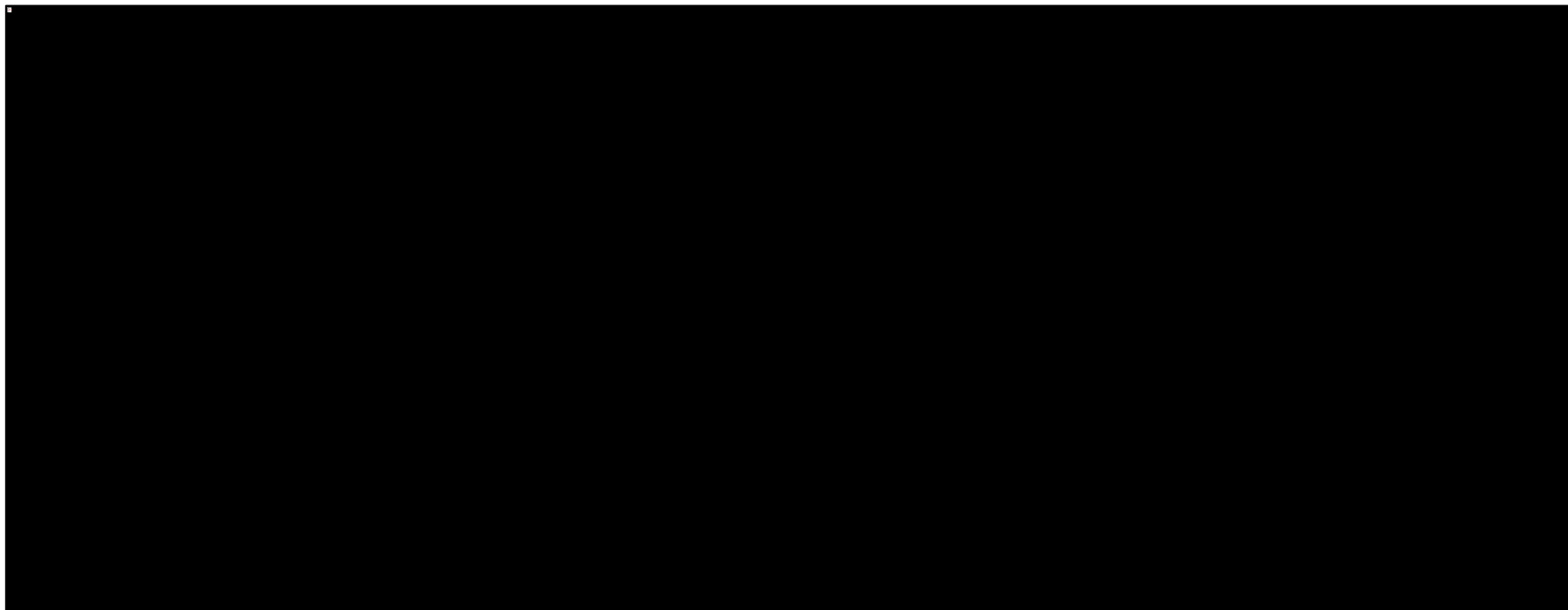
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 195. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.

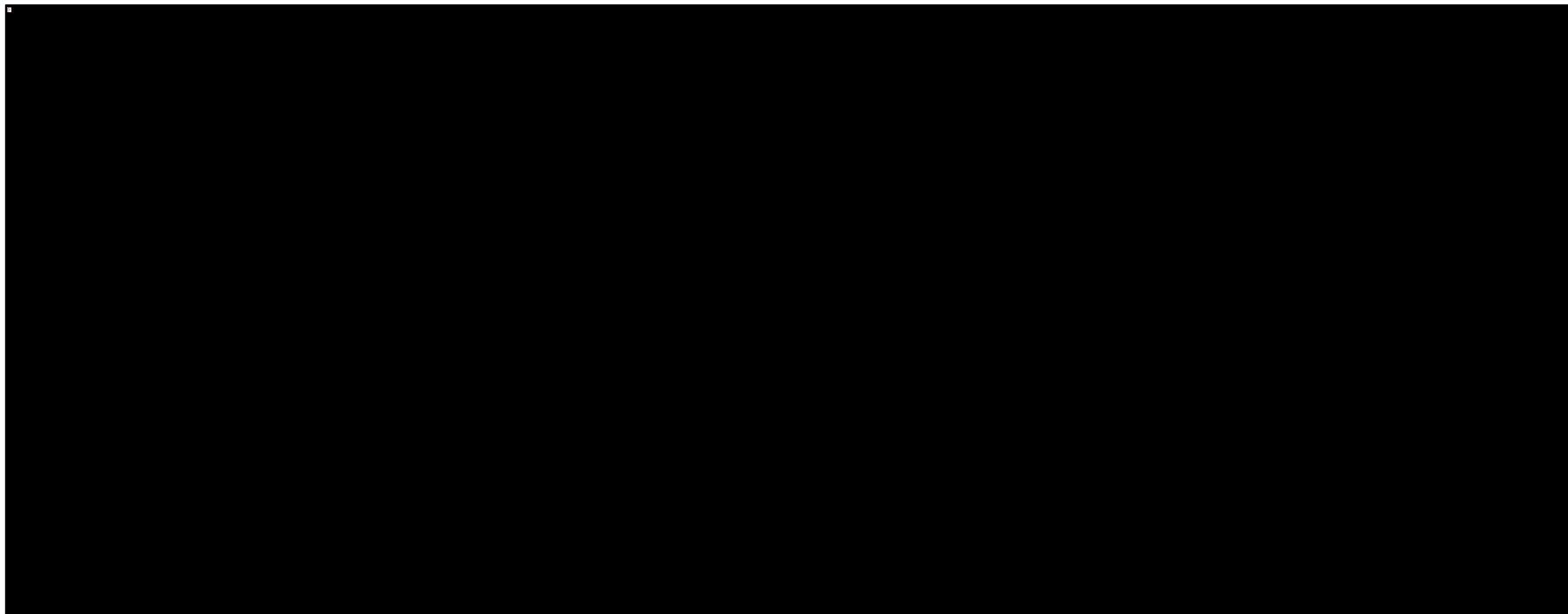


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

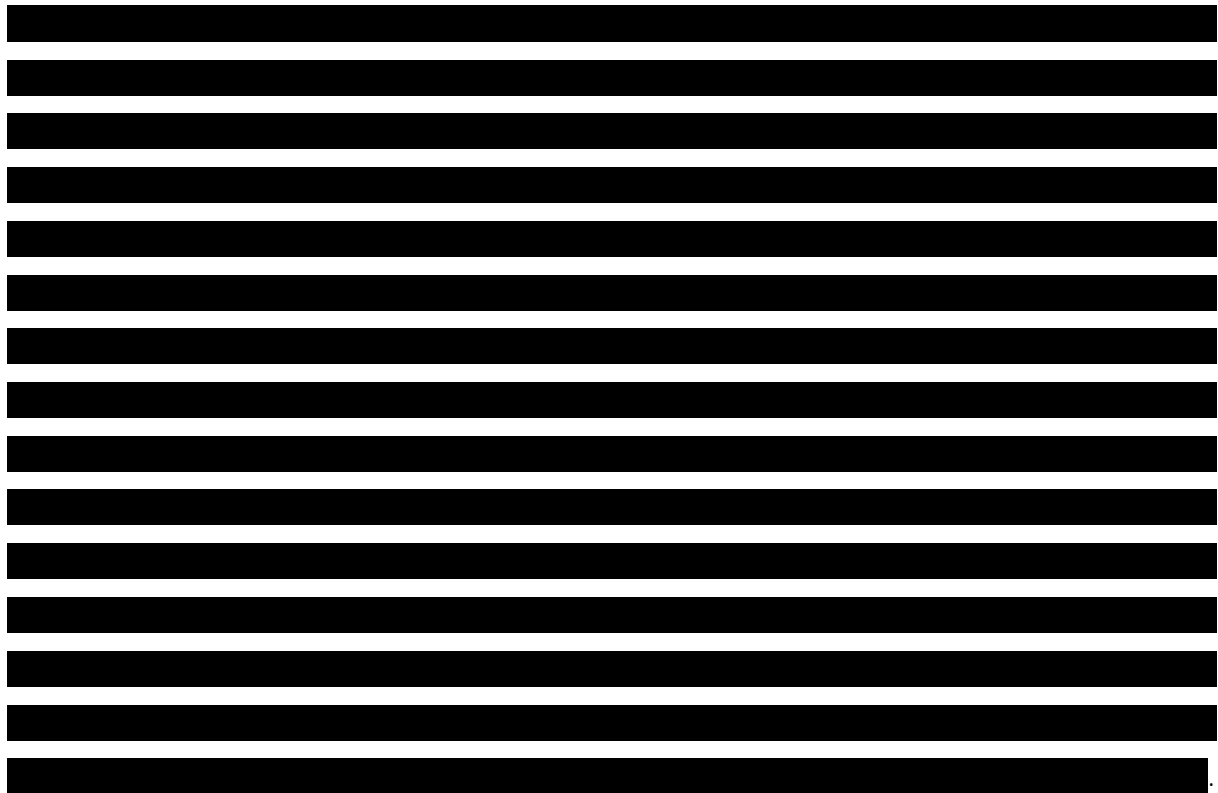


Wykres 196. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

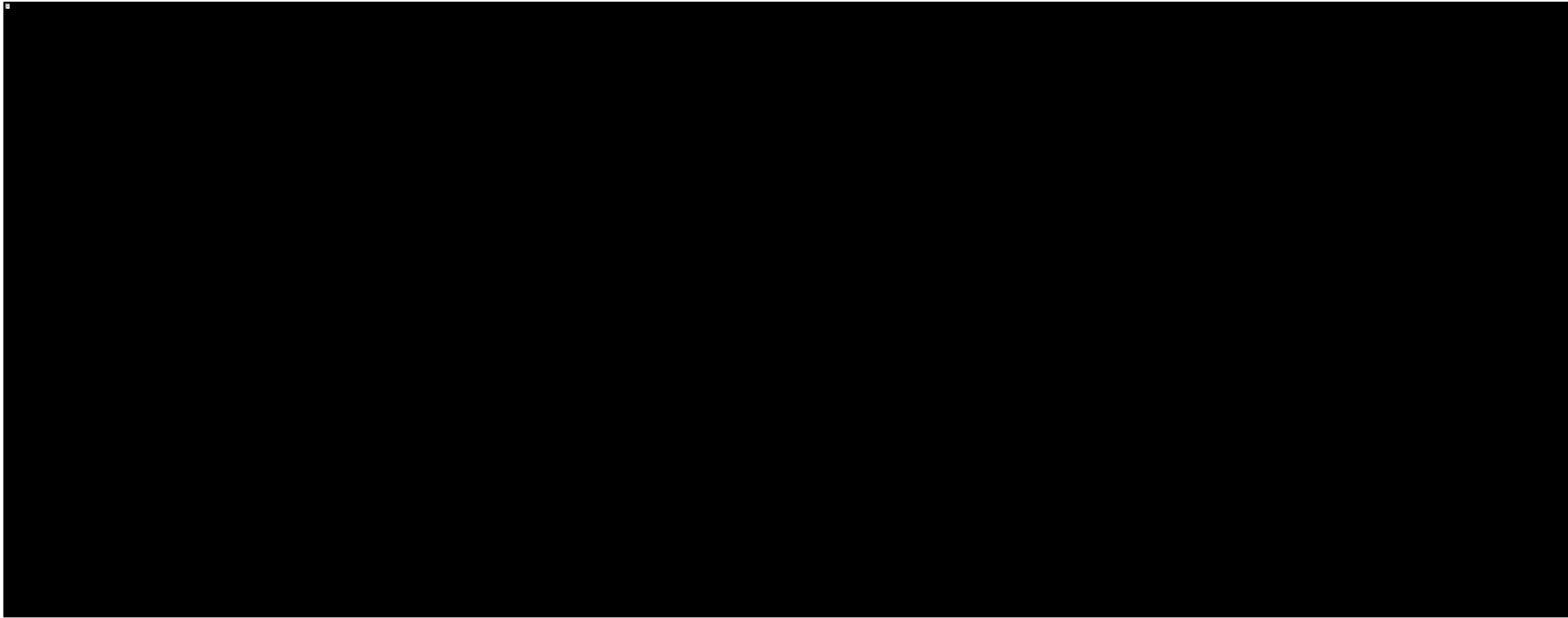


#### 15.1.1.1.3.2 ACR50

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

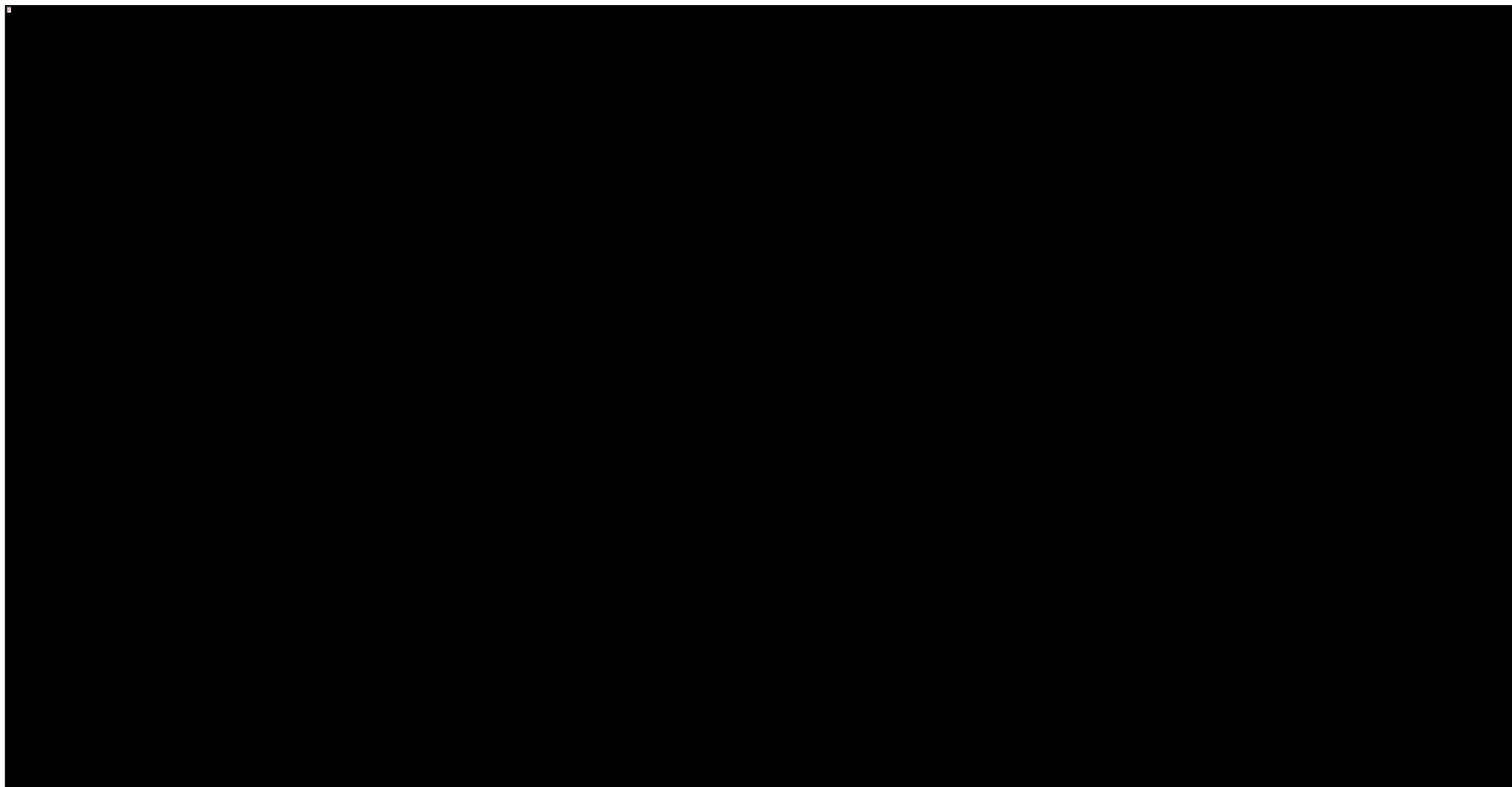
Wykres 197. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR50 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

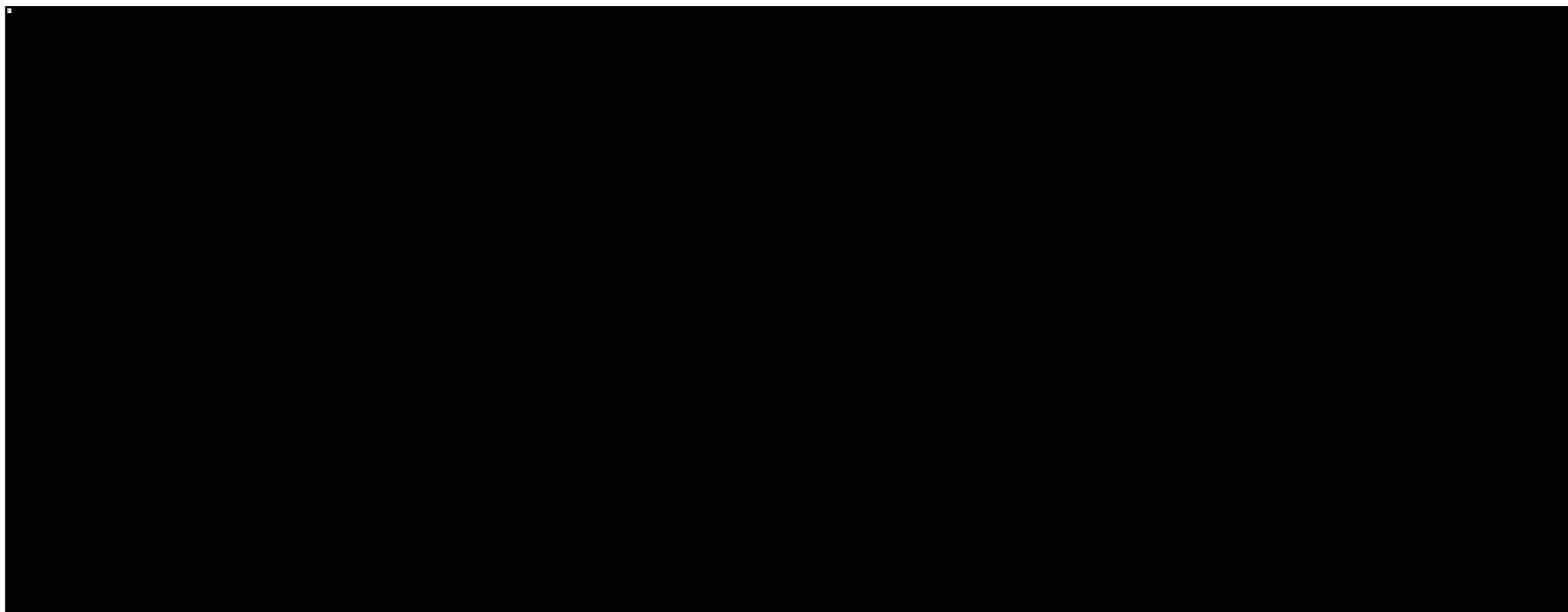
Wykres 198. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR50) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

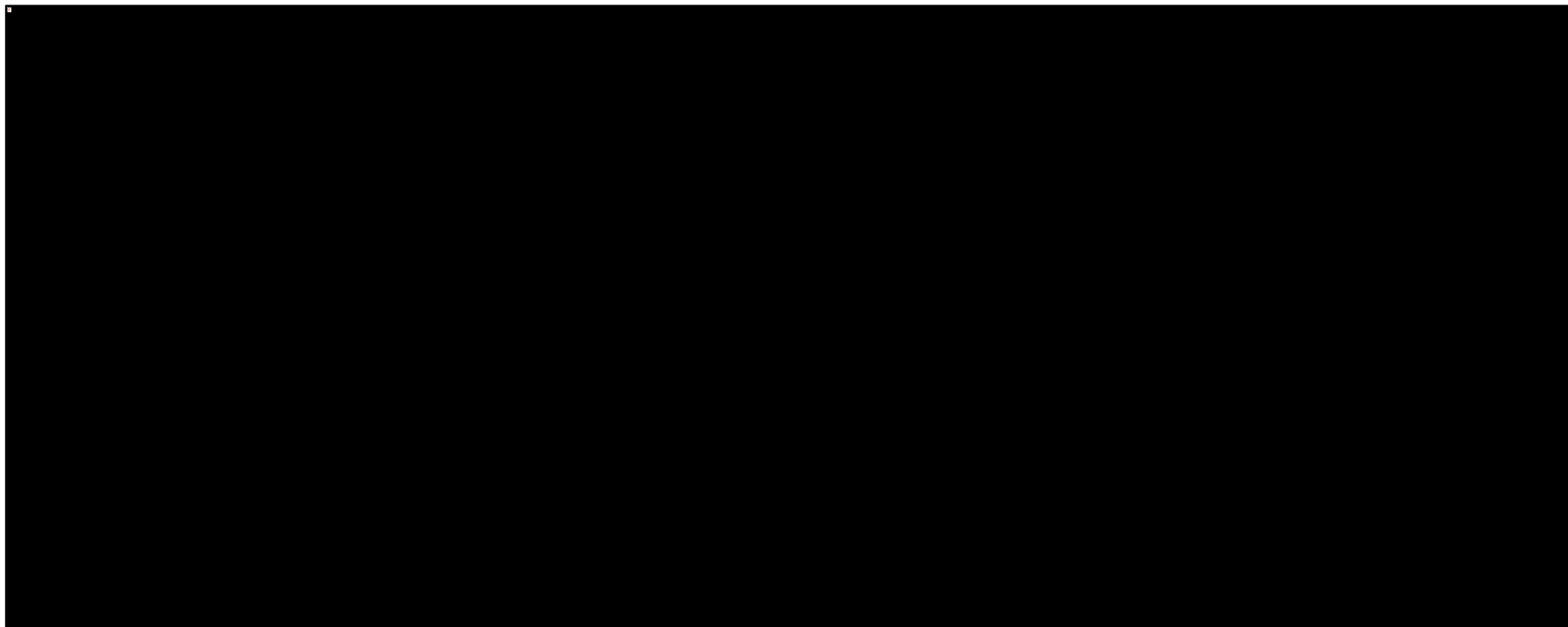
Wykres 199. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

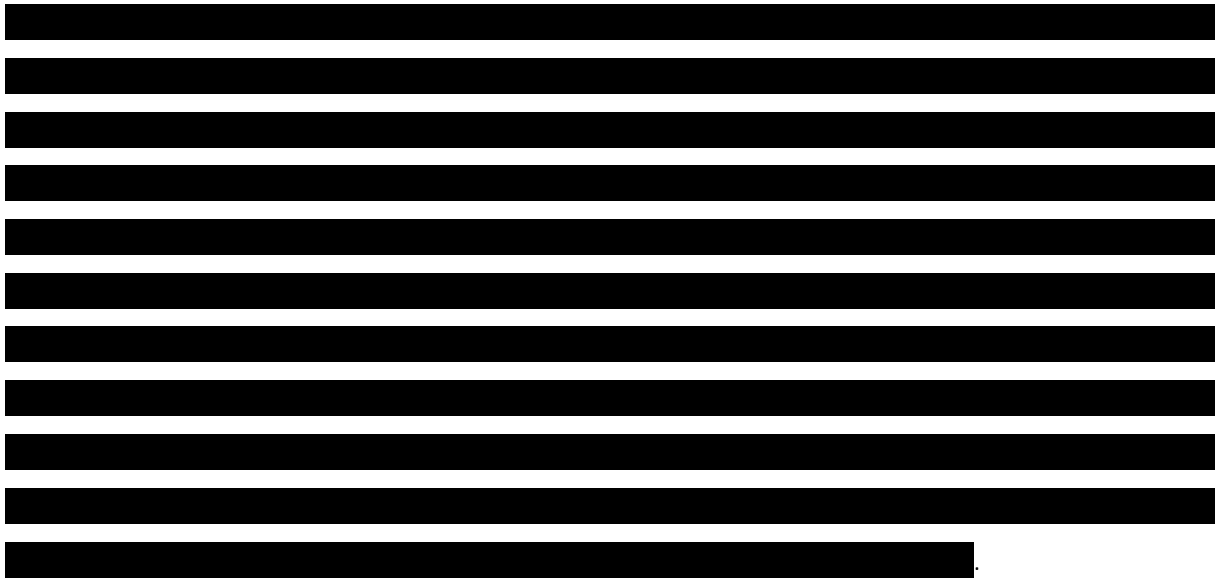
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 200. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

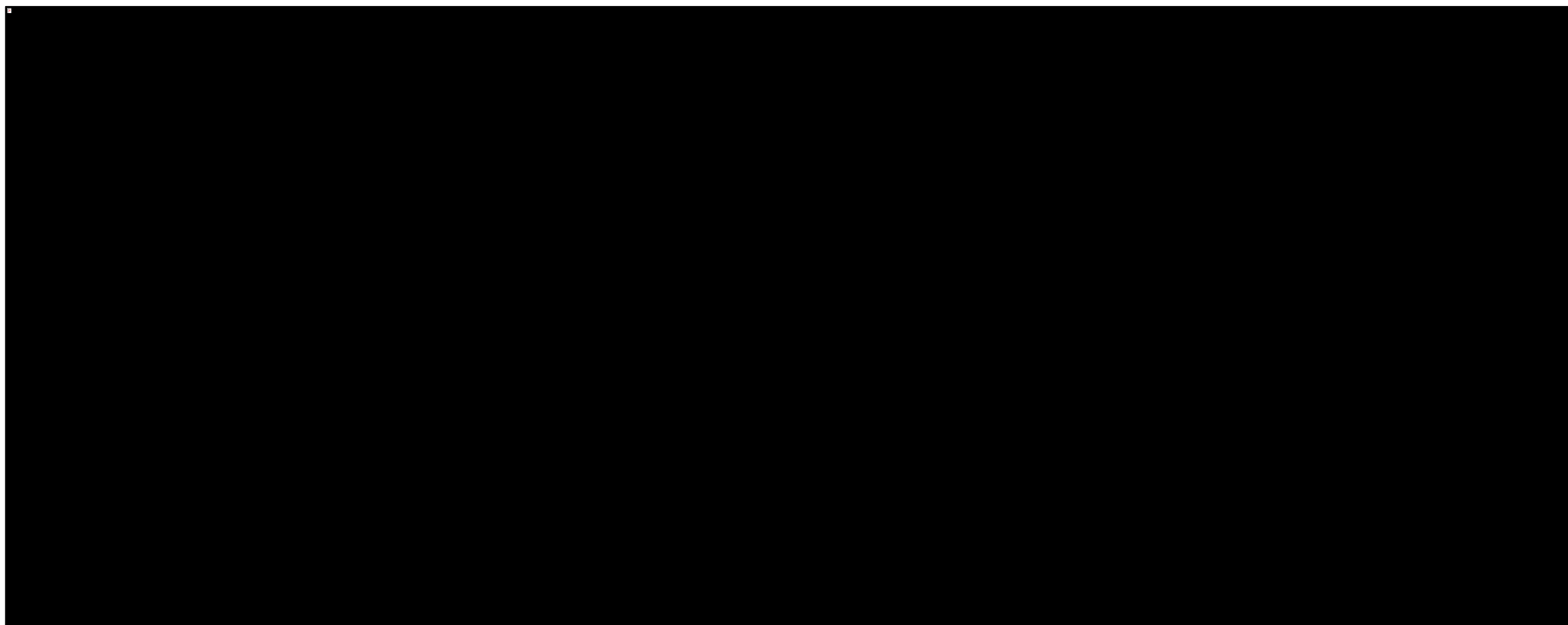


#### 15.1.1.1.3.3 ACR70

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 201. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR70 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.

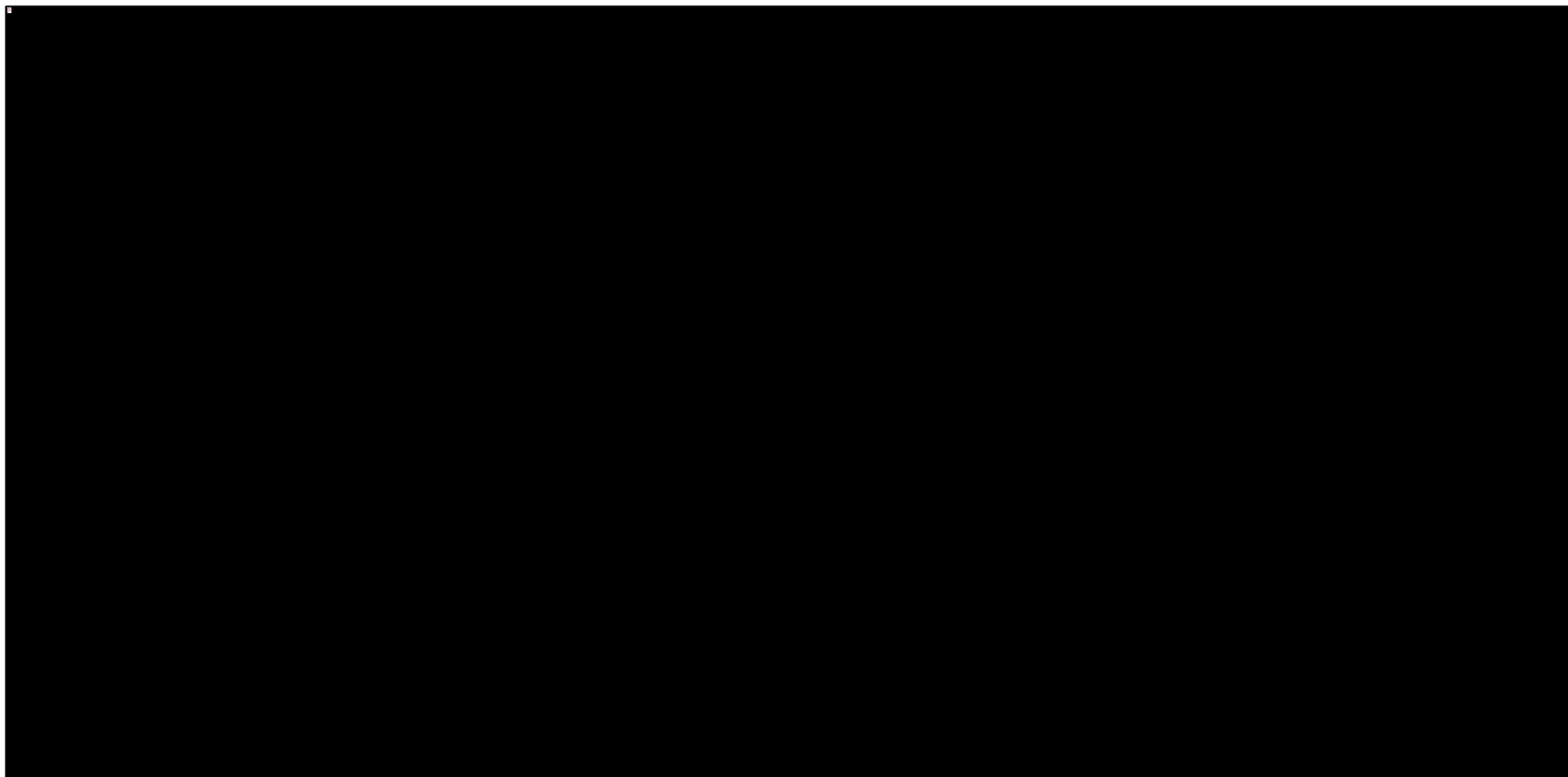


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



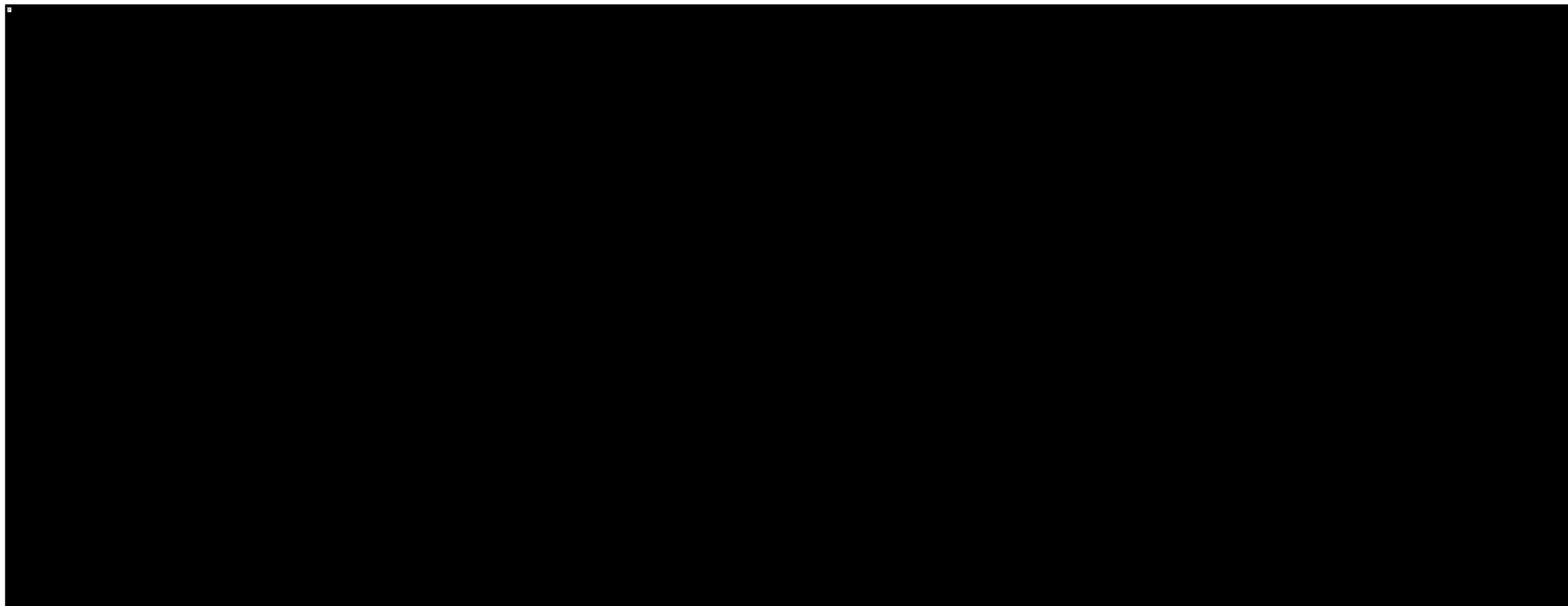
Wykres 202. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR70) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

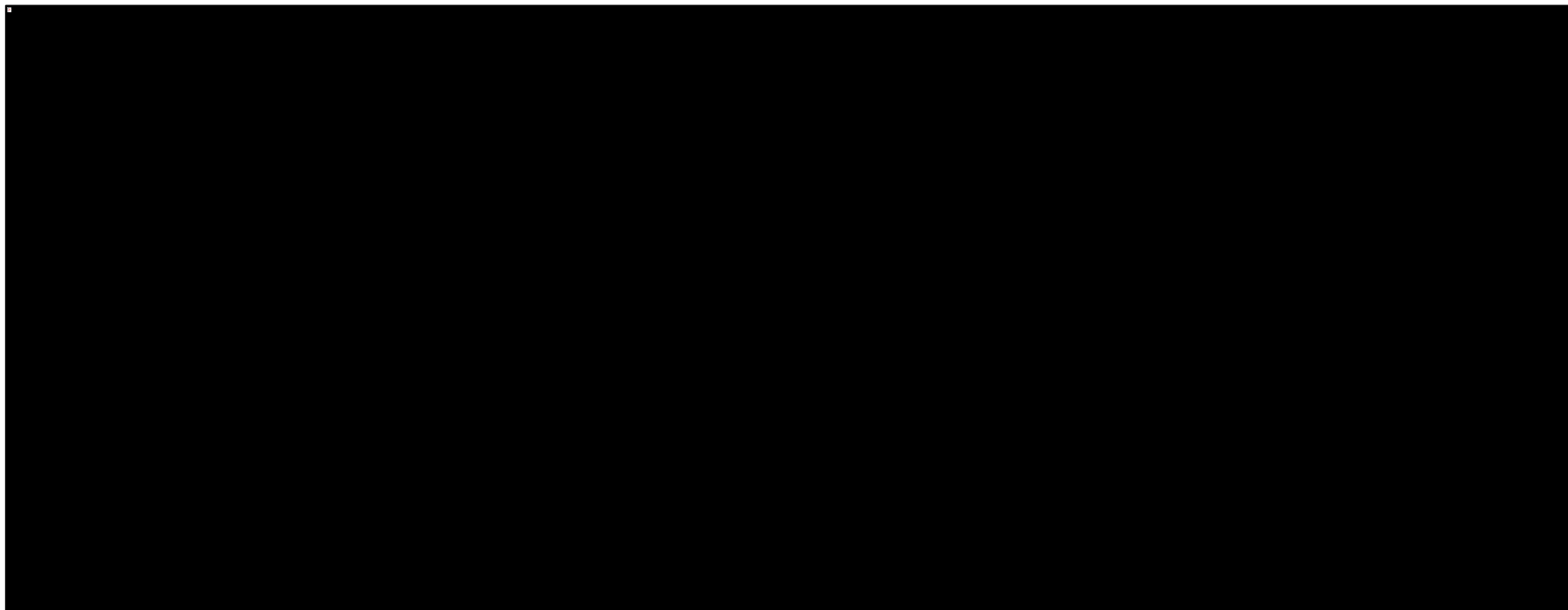
Wykres 203. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

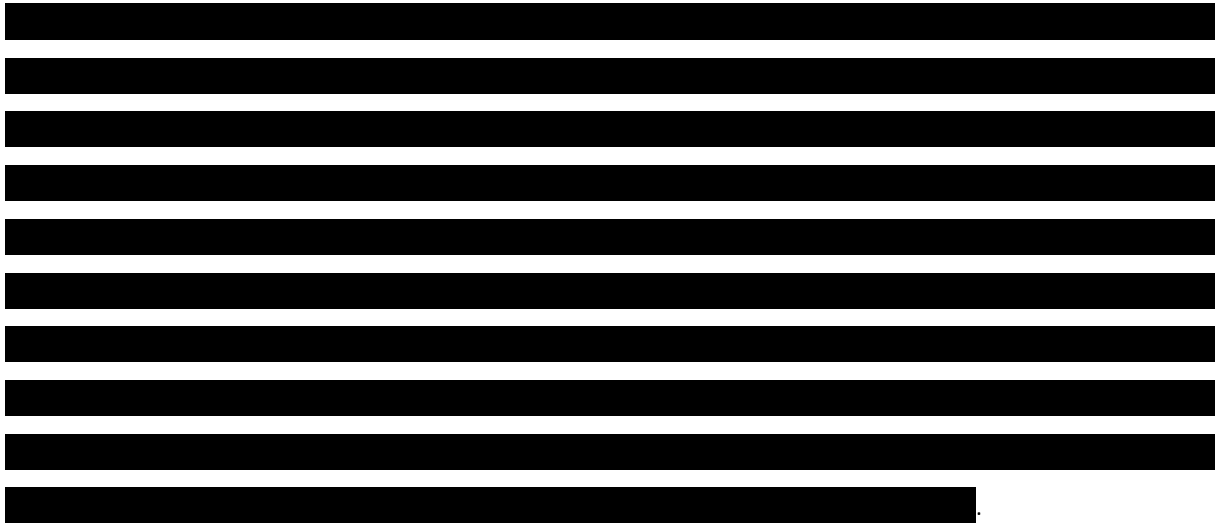
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 204. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

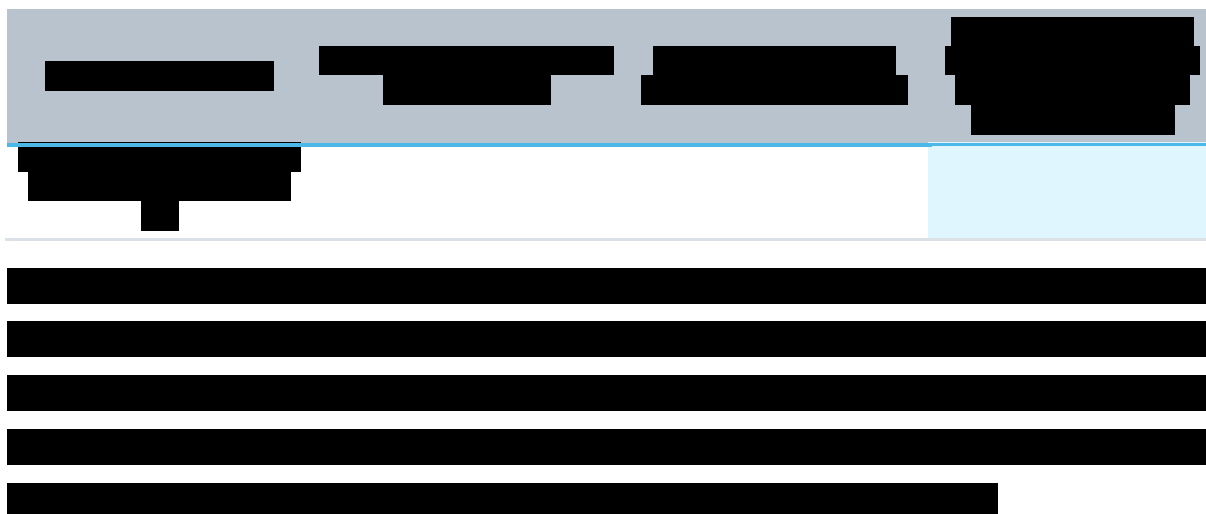


#### 15.1.1.1.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W tabeli poniżej zestawiono parametry, które brano pod uwagę przy ustaleniu modelu najlepiej dopasującego analizowane dane. Pod uwagę brano trzy modele: model efektów stałych oraz model efektów losowych (bez dodatkowego dopasowania względem potencjalnych zmiennych objaśniających), a także model efektów losowych z dopasowaniem względem wyjściowego efektu w grupie placebo (metaregresja). Rozpatrywano parametr dopasowania modelu (DIC, *deviance information criterion*), a także wartość całkowitego odchylenia resztowego, Współczynnik regresji beta (dla modelu z metaregresją) a także wartość odchylenia standardowego wyrażającego losową zmienność pomiędzy badaniami (dla modeli *random*). Wybrany model, uznany za najlepiej dopasujący analizowane dane, wyróżniono kolorem.

Tabela 147. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych.

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

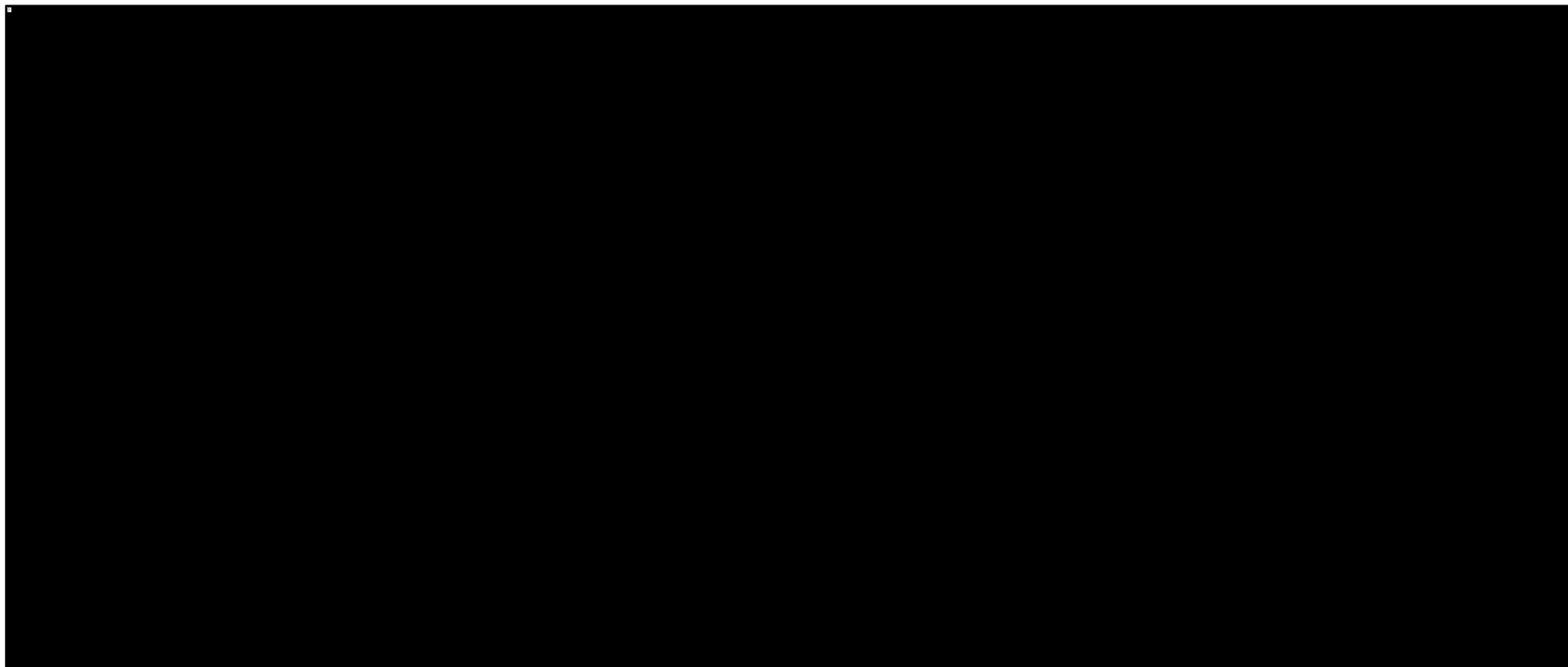


### 15.1.1.1.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 15.1.1.1.5.1 ACR20 – co najmniej 20% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki porównania pośredniego dla każdego z możliwych porównań uwzględnionych interwencji. Wynik w danej komórce oznacza porównanie interwencji z określonej kolumny z interwencją w określonym wierszu. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono kolorem różowym, a interwencje uszeregowano według ich rankingu efektywności. Dane przedstawiono w postaci wielkości efektu względnego (korzyść względna), wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Wykres 205. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR20.



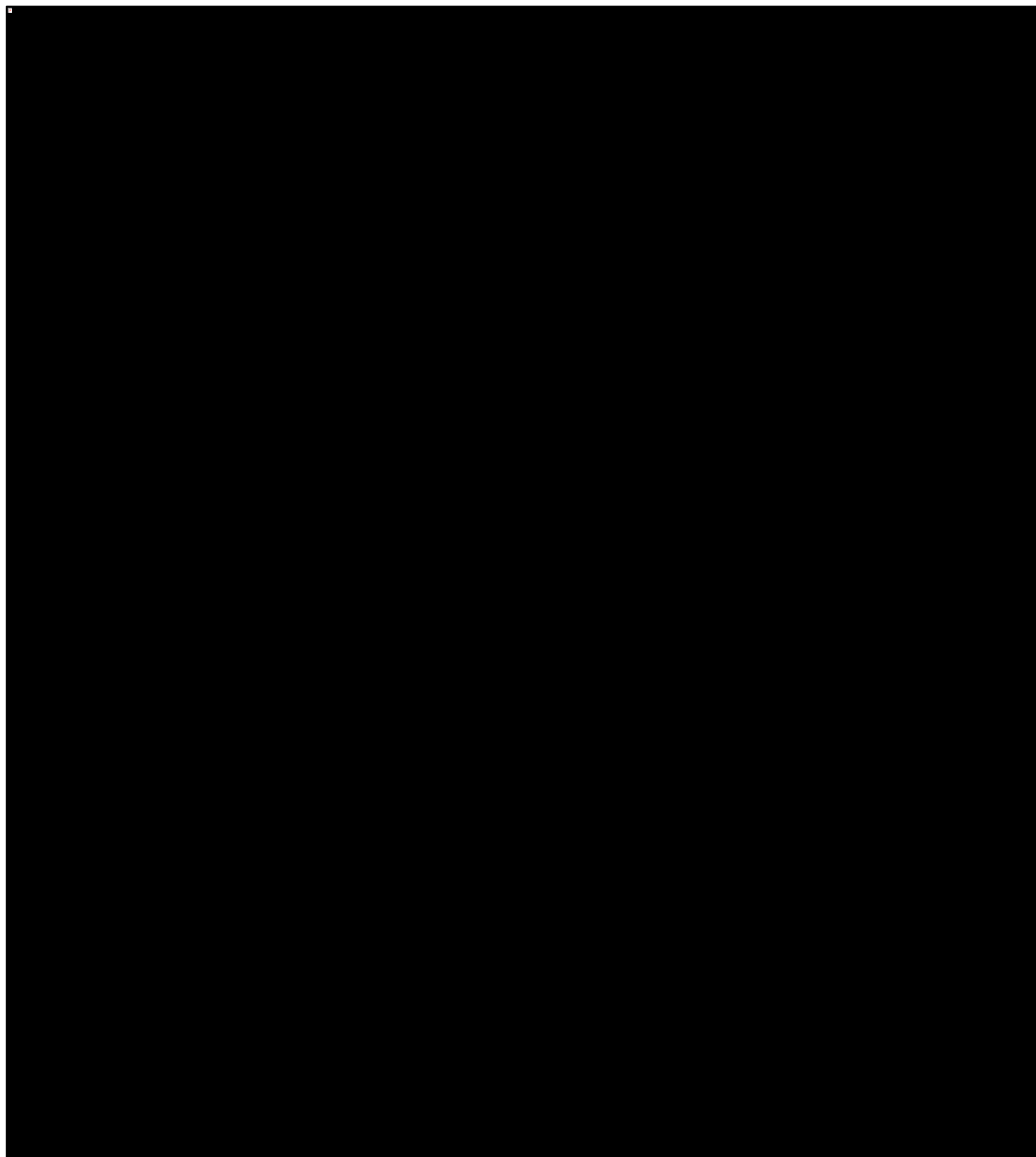
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej zaprezentowano wyniki porównania guselkumabu w schemacie dawkowania co 8 tygodni (interwencja oceniana w ramach niniejszego raportu) ze wszystkimi aktywnymi komparatorami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego, w podziale na klasy poszczególnych leków.

Wykres 206. Korzyść względna wystąpienia ACR20, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tremfya® (guselkumab)**

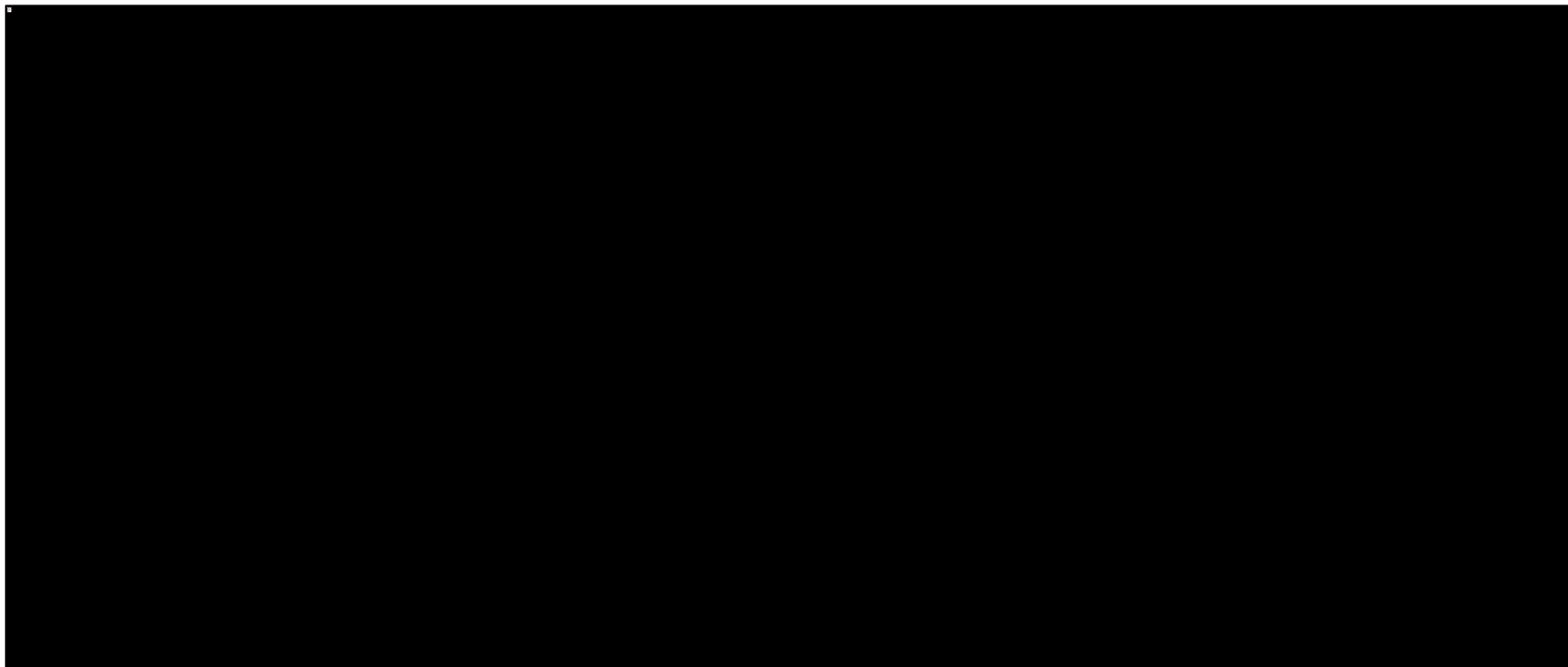
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 15.1.1.1.5.2 ACR50 – co najmniej 50% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

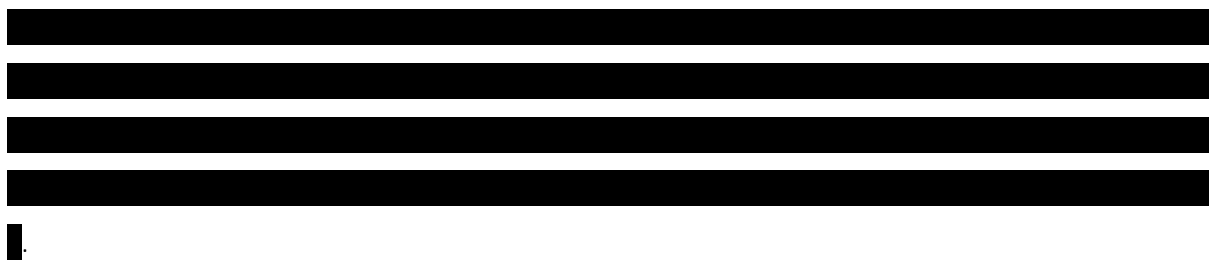
W tabeli poniżej zebrano wyniki korzyści względnej (RB) uzyskania poprawy ACR50, prezentując porównanie wszystkich interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego. Dane przedstawiono w postaci wartości RB oraz 95% przedziału wiarygodności (CrI), dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu. Różowym kolorem wyróżniono wynik istotny statystycznie.

Wykres 207. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR50.



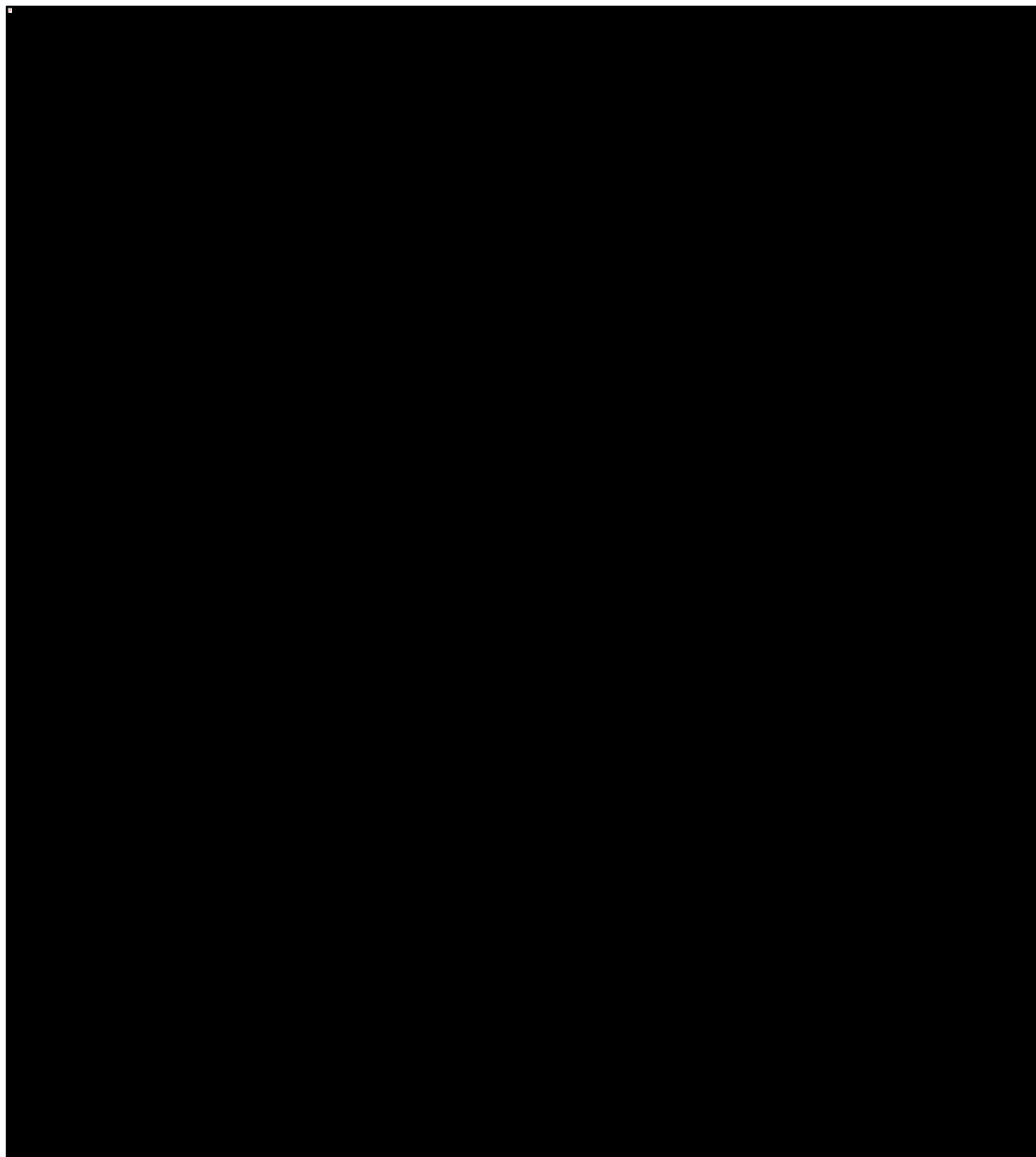
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania guselkumabu podawanego w dawce 100 mg co 8 tygodni z interwencjami stanowiącymi komparatory wybrane w niniejszej analizie.

Wykres 208. Korzyść względna wystąpienia ACR50, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



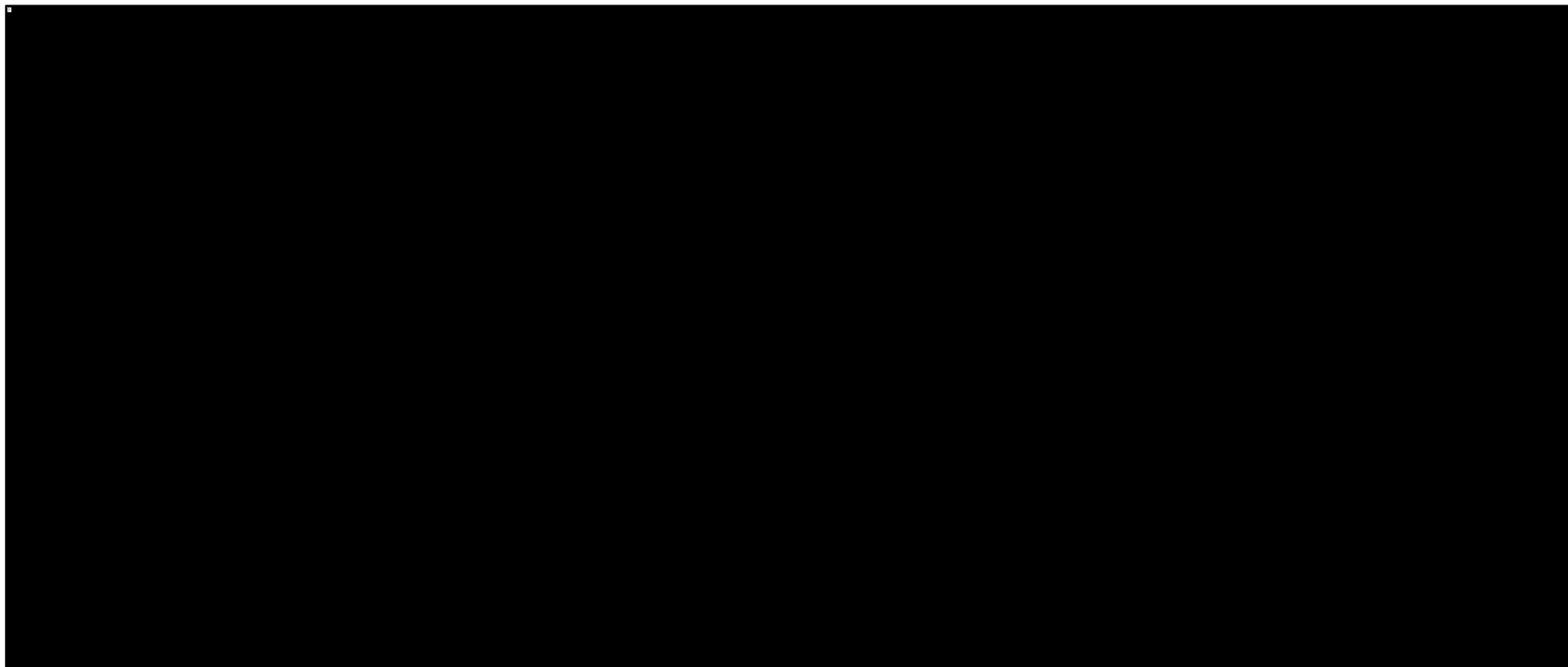
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.1.1.5.3 ACR70 – co najmniej 70% poprawa wg kryteriów ACR – korzyść względna

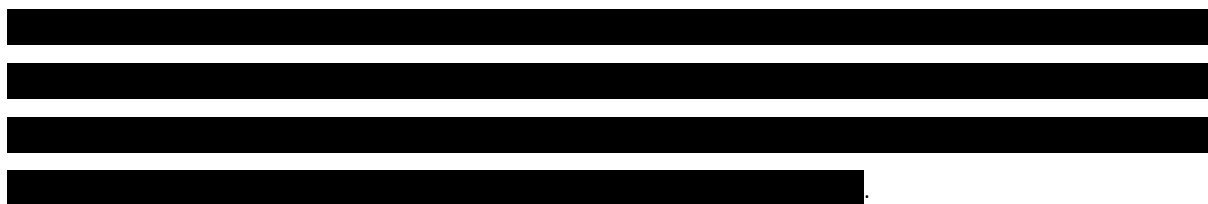
Informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy ACR70 podczas terapii lekami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. W komórkach tabeli umieszczono wynik oceny (korzyść względna) wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności (CrI), dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono różowym kolorem.

Wykres 209. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR70.



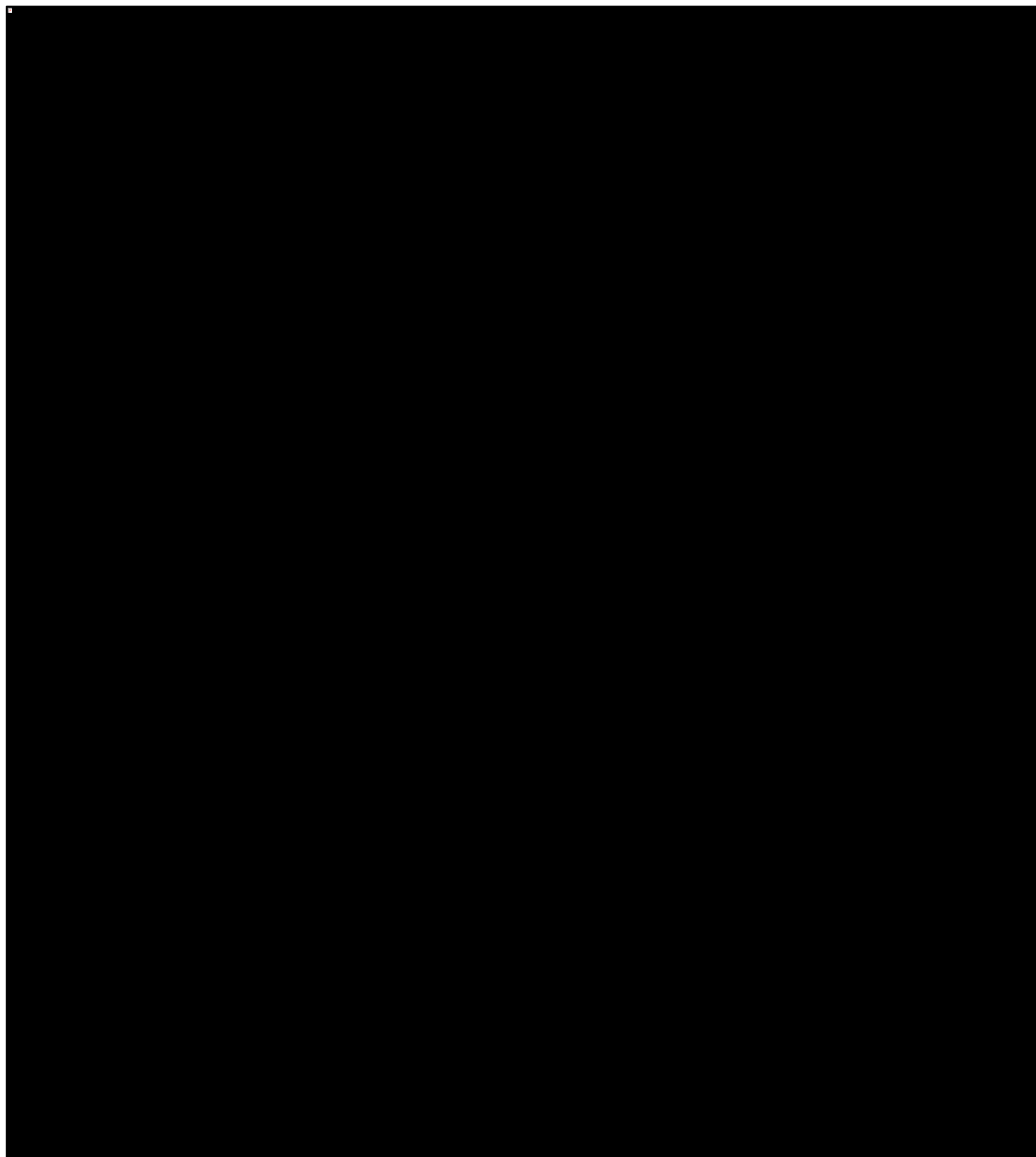
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej przedstawiono wynik porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanej co 8 tygodni (który stanowił interwencję ocenianą w niniejszej analizie) z komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

Wykres 210. Korzyść względna wystąpienia ACR70, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





Tabela 149. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi według ACR.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
■	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

15.1.1.1.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach metaanalizy sieciowej oceniono również heterogeniczność analizowanej sieci porównań, testując założenie o wymienialności efektów ocenianych w danym badaniu (spójność sieci, ang. *consistency*). Adekwatność tego założenia testowano porównując wyniki uzyskane w modelu zakładającym spójność (*consistency*), z wynikami modelu zakładającego niespójność efektu (*inconsistency*). W tabeli poniżej zestawiono parametry obu tych modeli, określające stopień ich dopasowania do analizowanych danych.

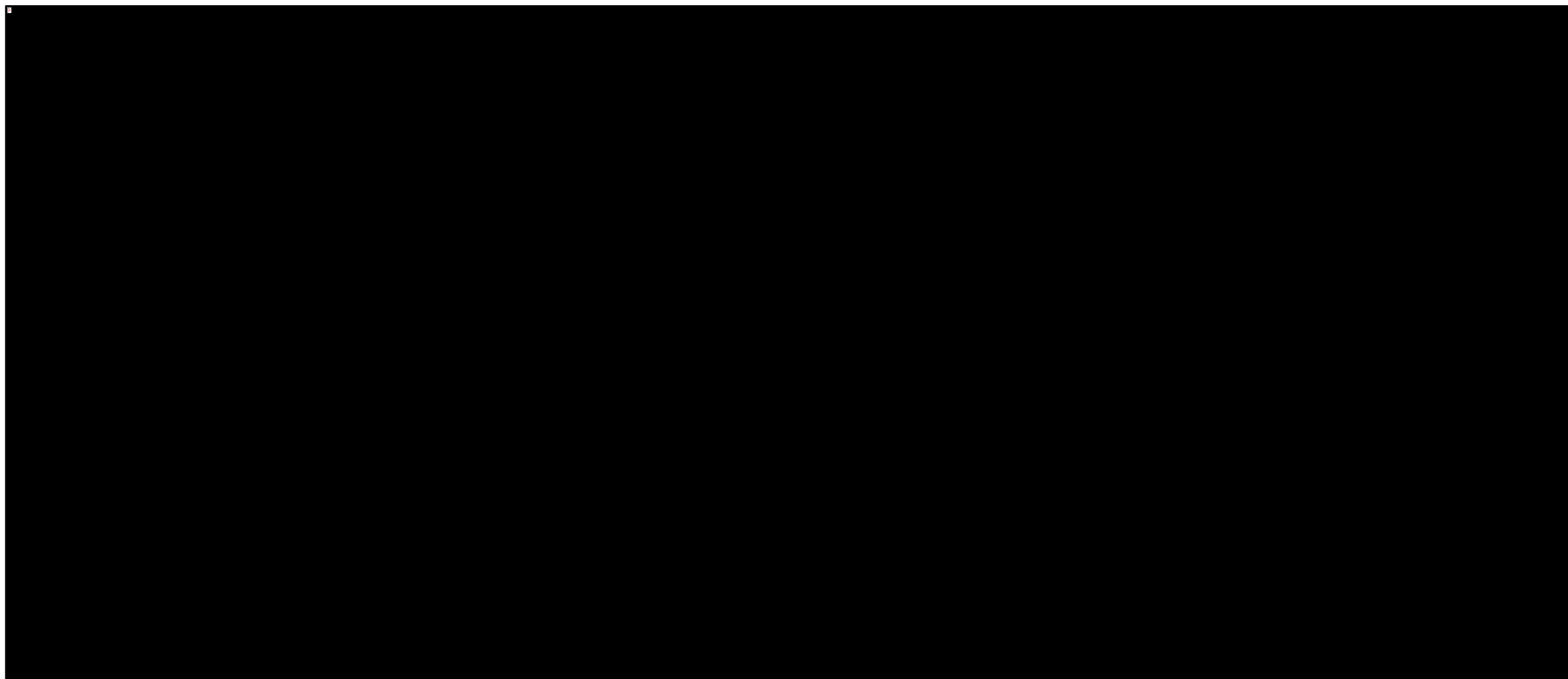
Tabela 150. Zestawienie parametrów oceny dopasowania modelu do analizowanych danych dla analizy heterogeniczności sieci.

Parametr	Wartość	Wartość

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 211. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ACR.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



---

### 15.1.1.2 Odpowiedź według wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

#### 15.1.1.2.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy

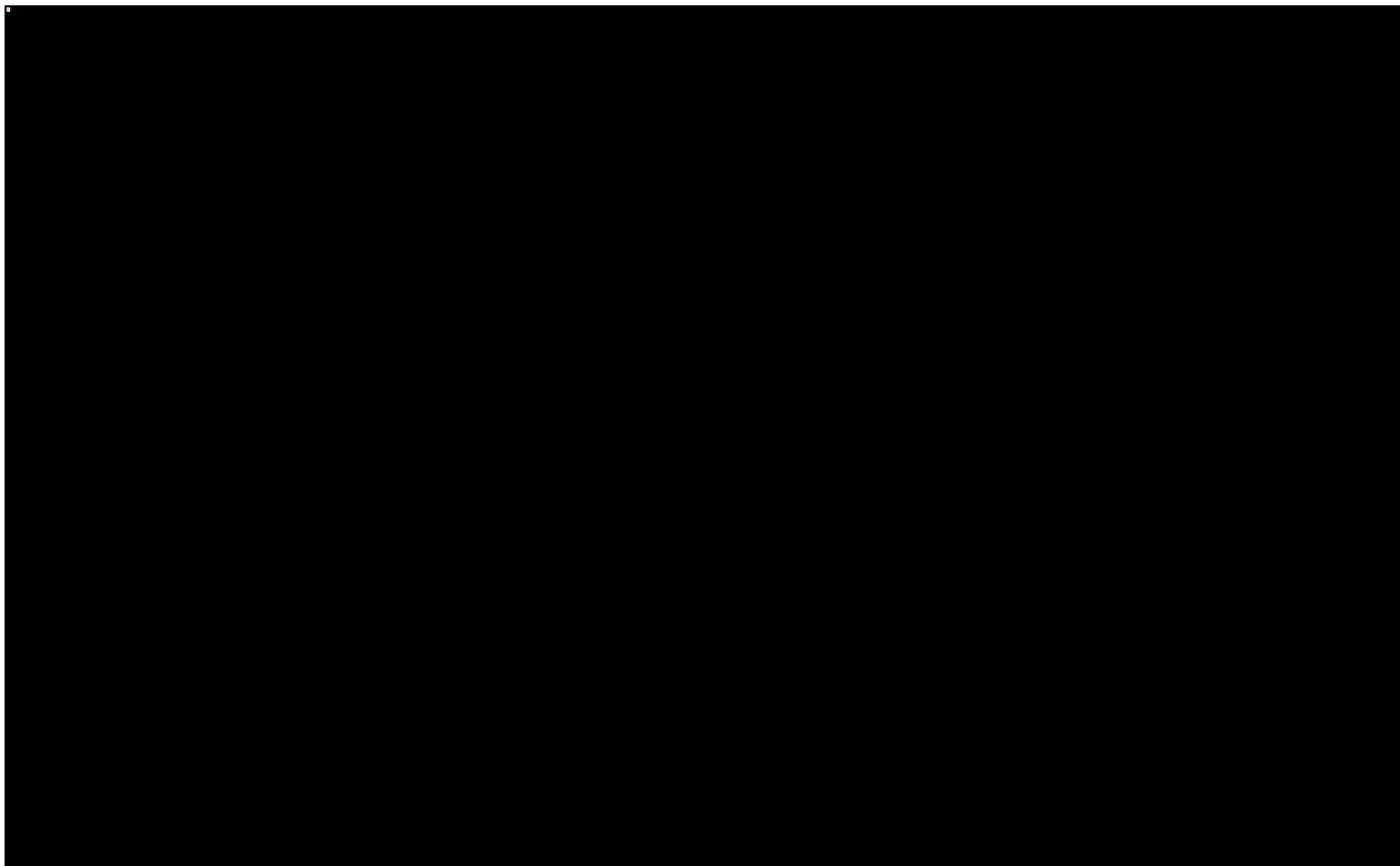


---

Wykres 212. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa odpowiedzi wg PASI.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 15.1.1.2.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W poniższej tabeli zebrano informacje odnośnie danych dotyczących oceny odpowiedzi według PASI w poszczególnych badaniach – liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali określoną poprawę według tych kryteriów (PASI75, 90 oraz 100).

Tabela 152. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny PASI.

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

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

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

---

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

---

### 15.1.1.2.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

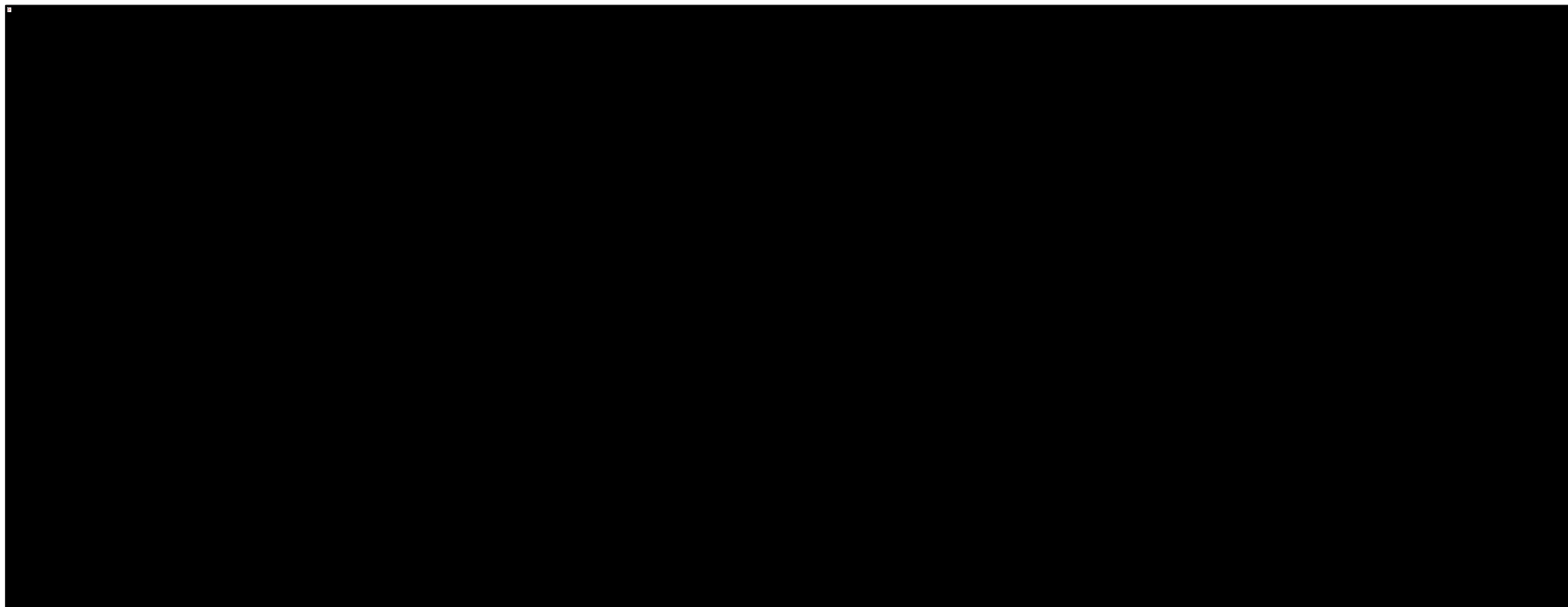
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 15.1.1.2.3.1 PASI75

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

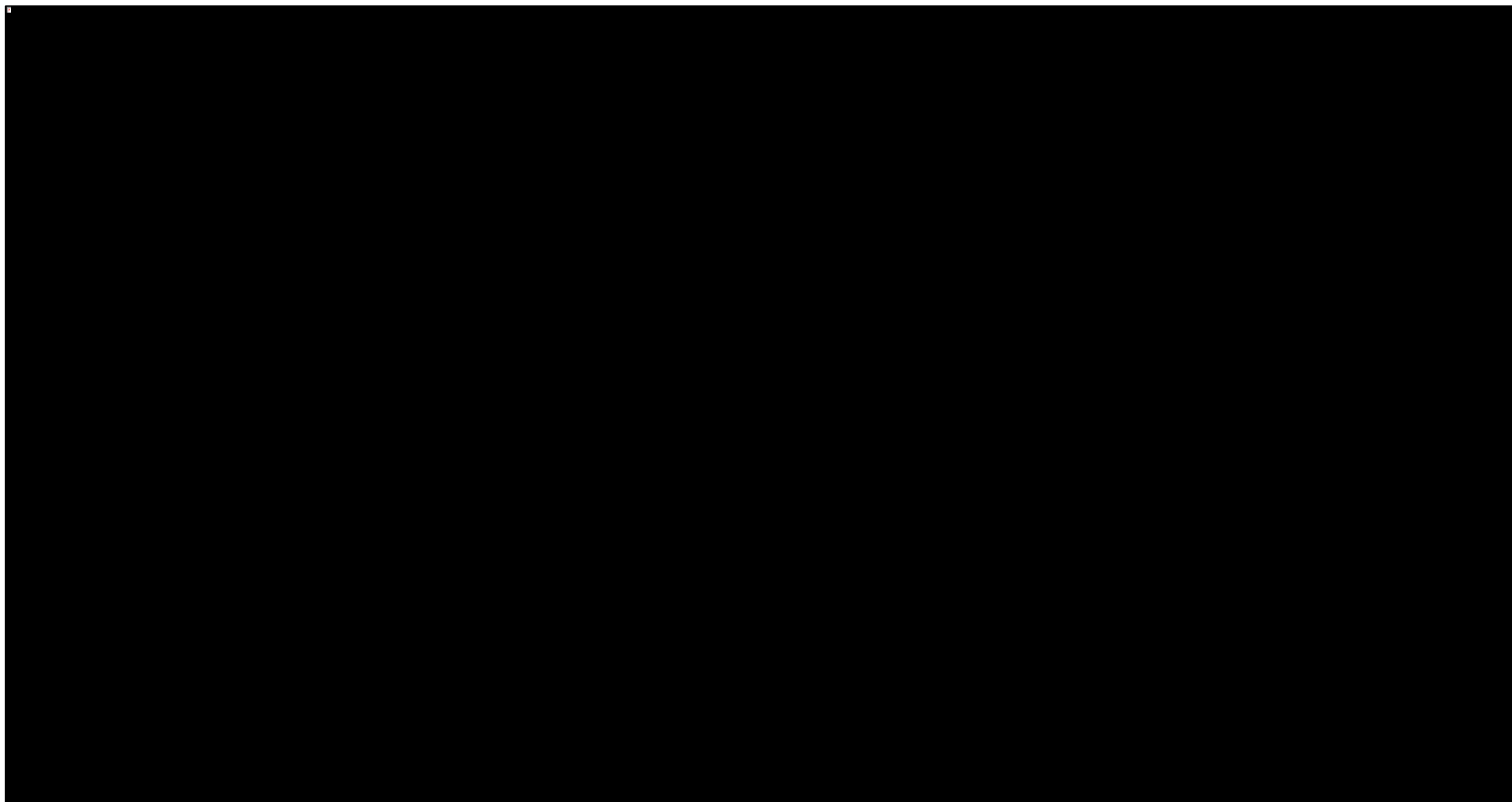
Wykres 213. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI75 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

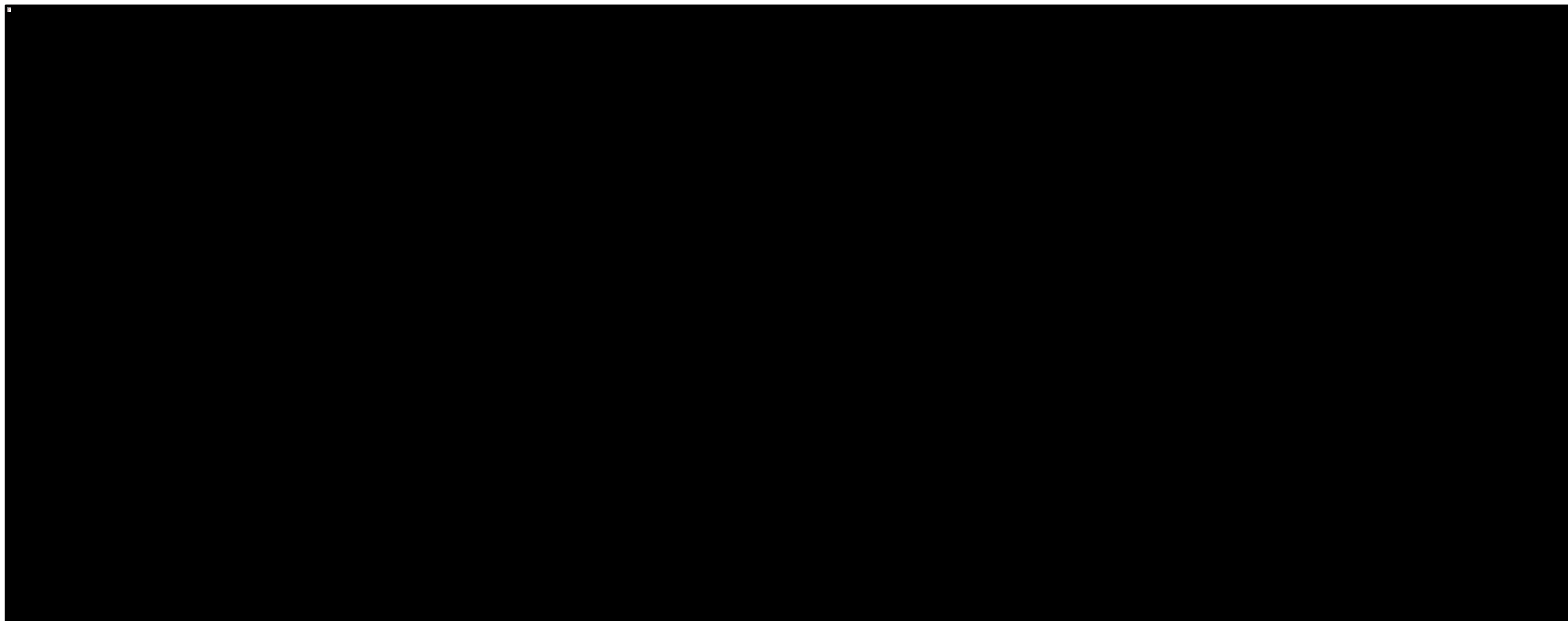
Wykres 214. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI75) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

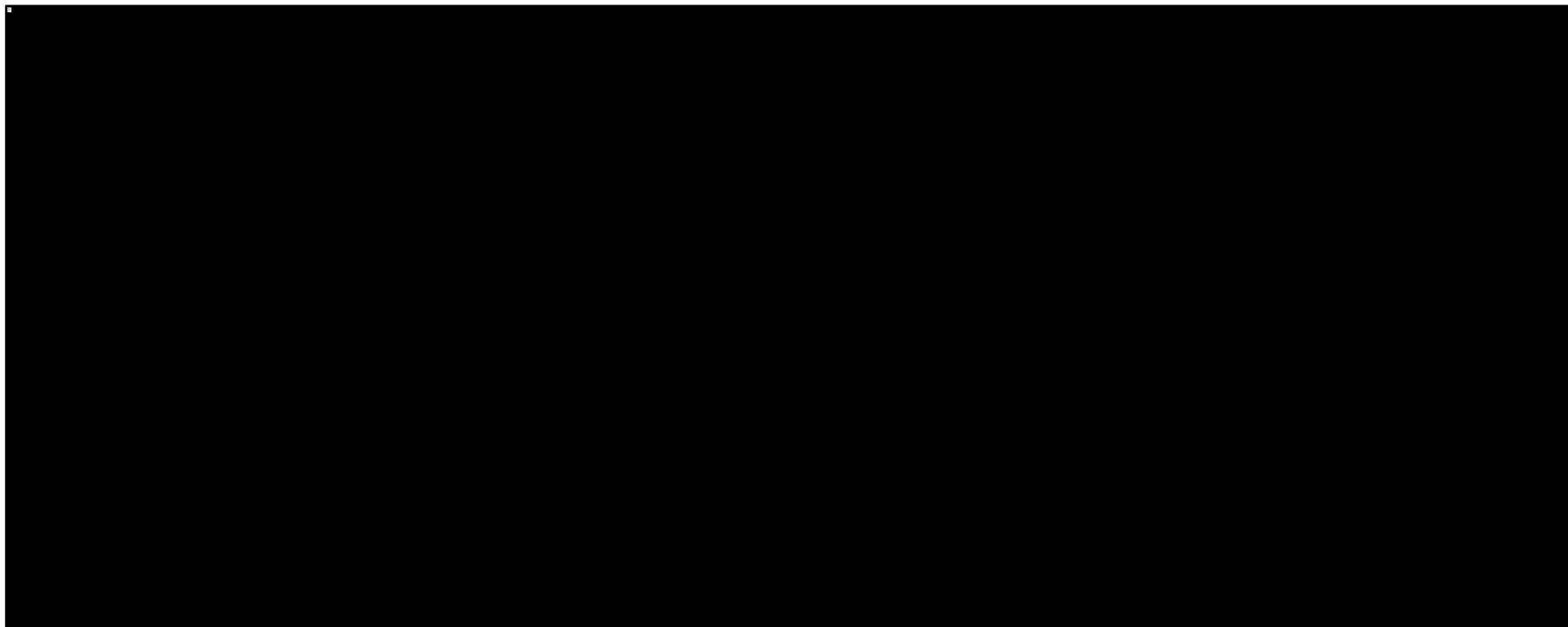
Wykres 215. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

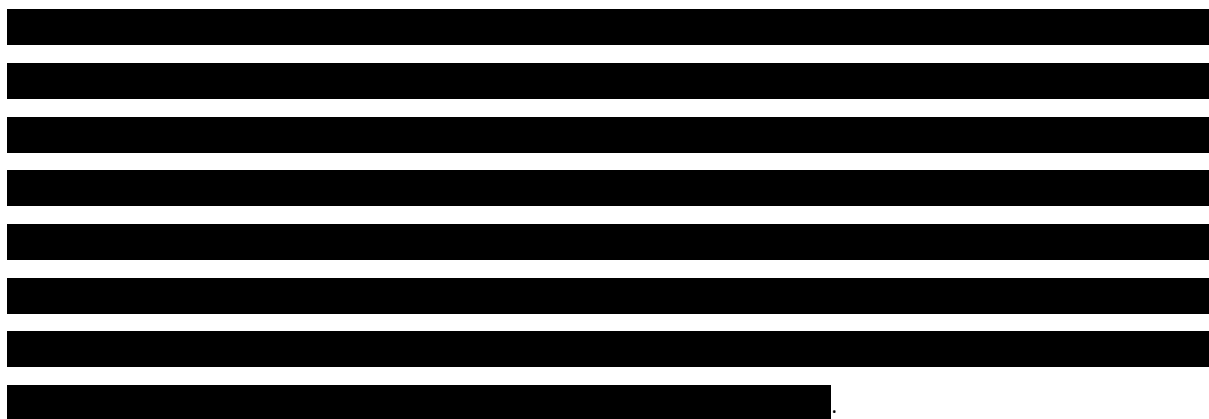
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 216. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

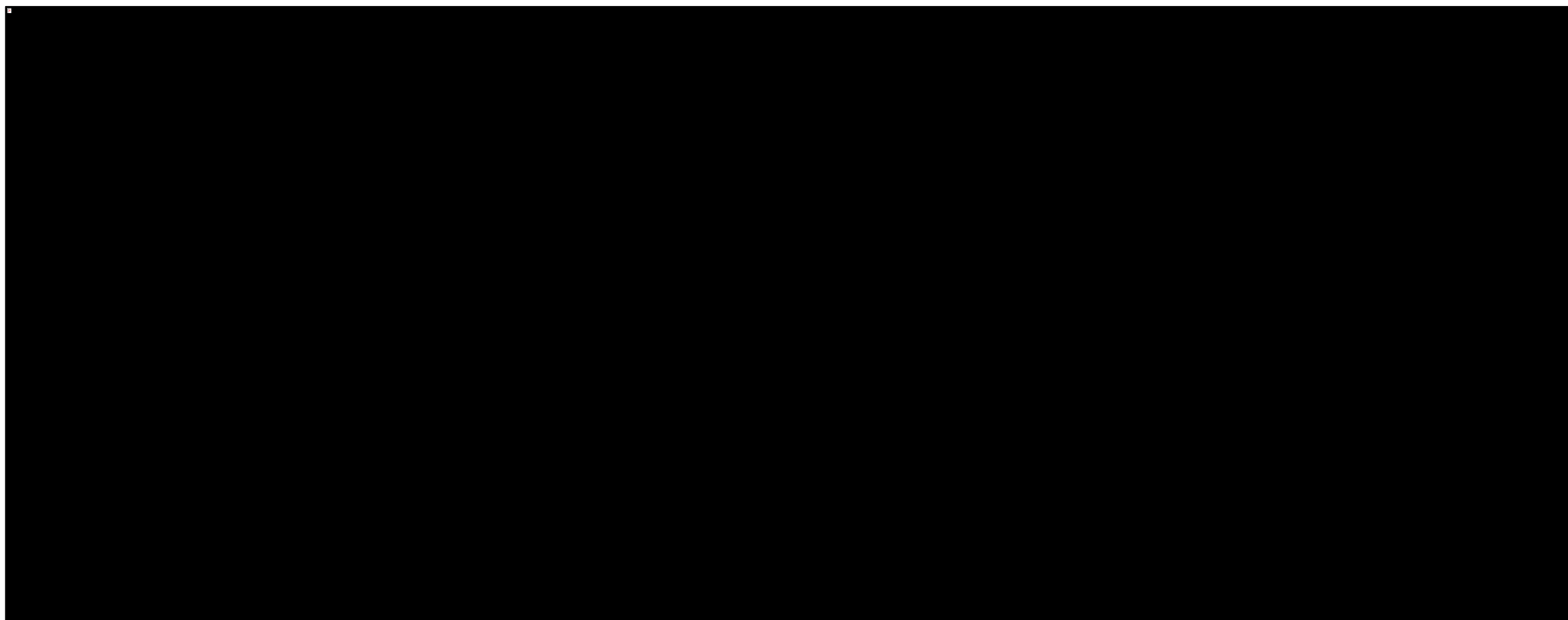
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 15.1.1.2.3.2 PASI90



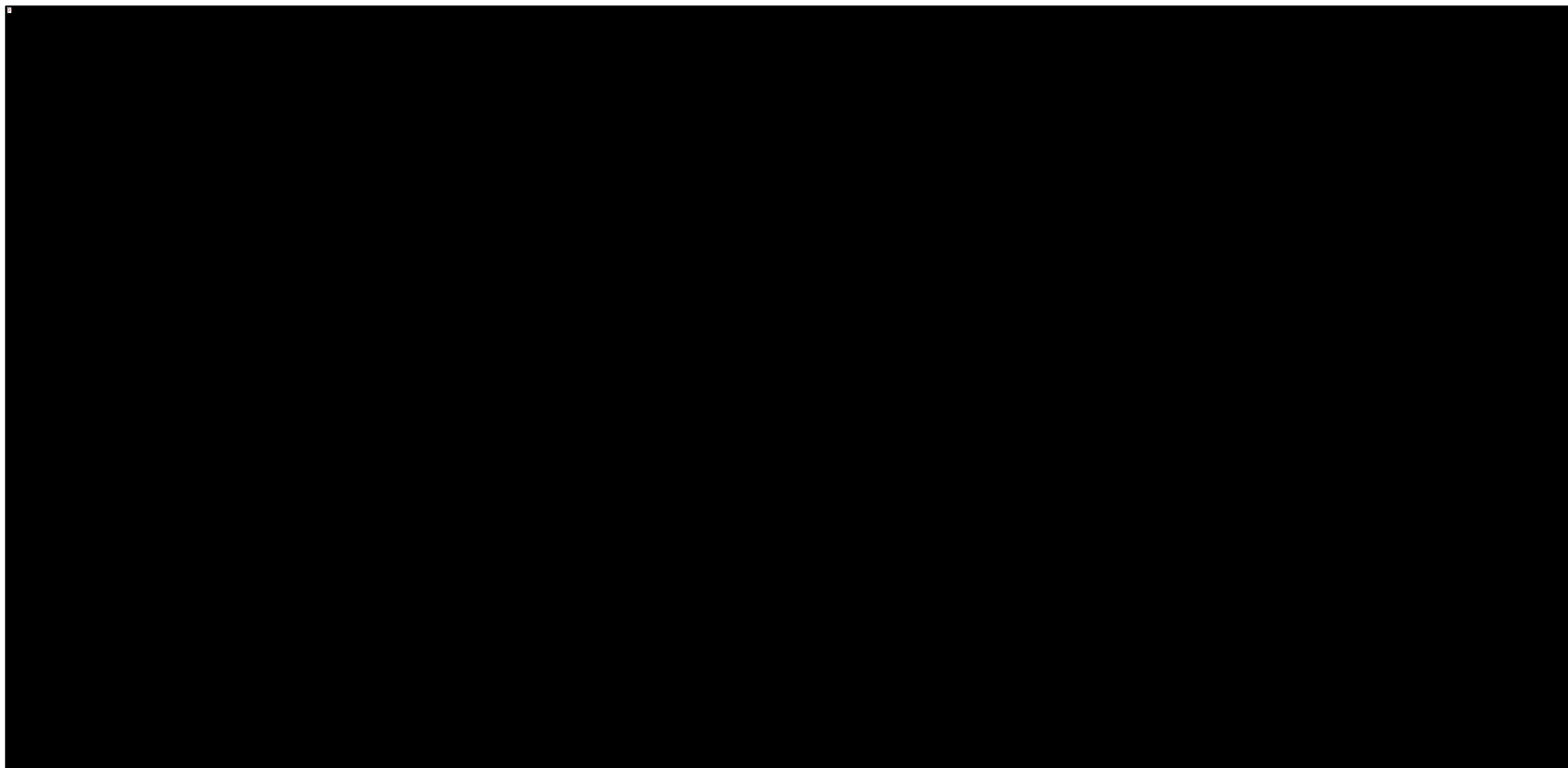
Wykres 217. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI90 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

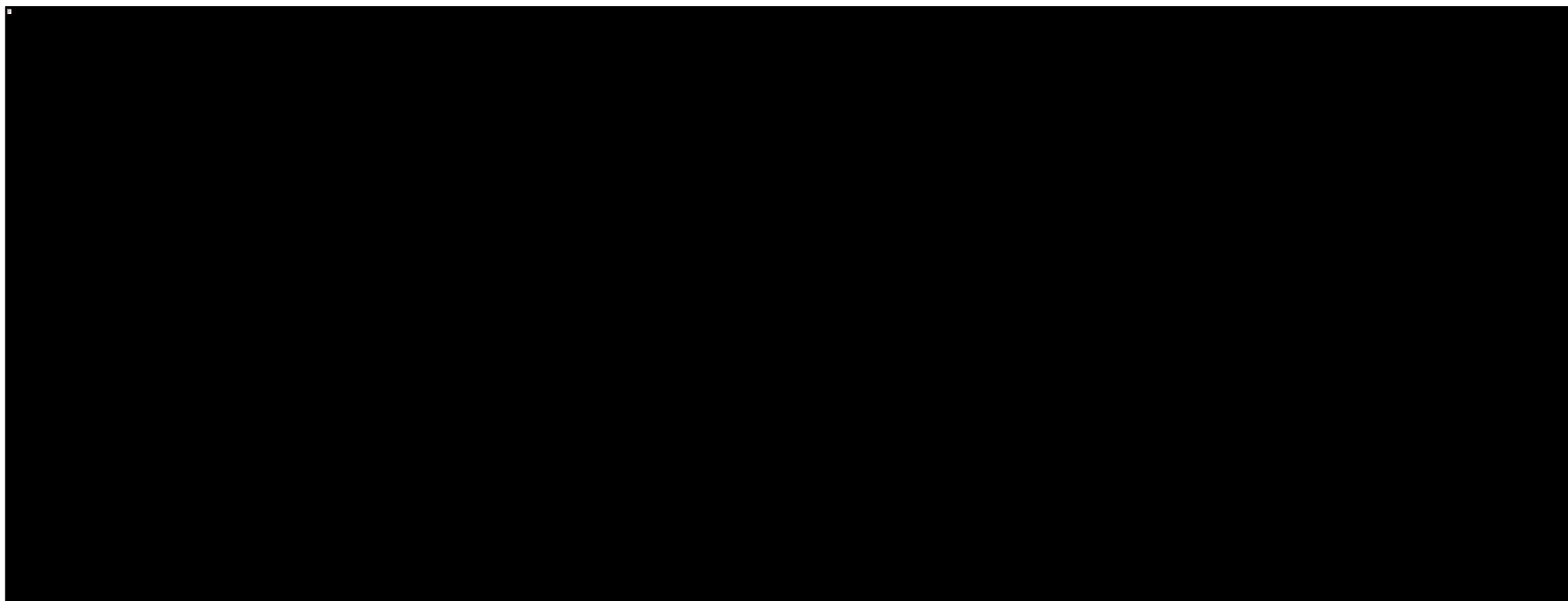
Wykres 218. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI90) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

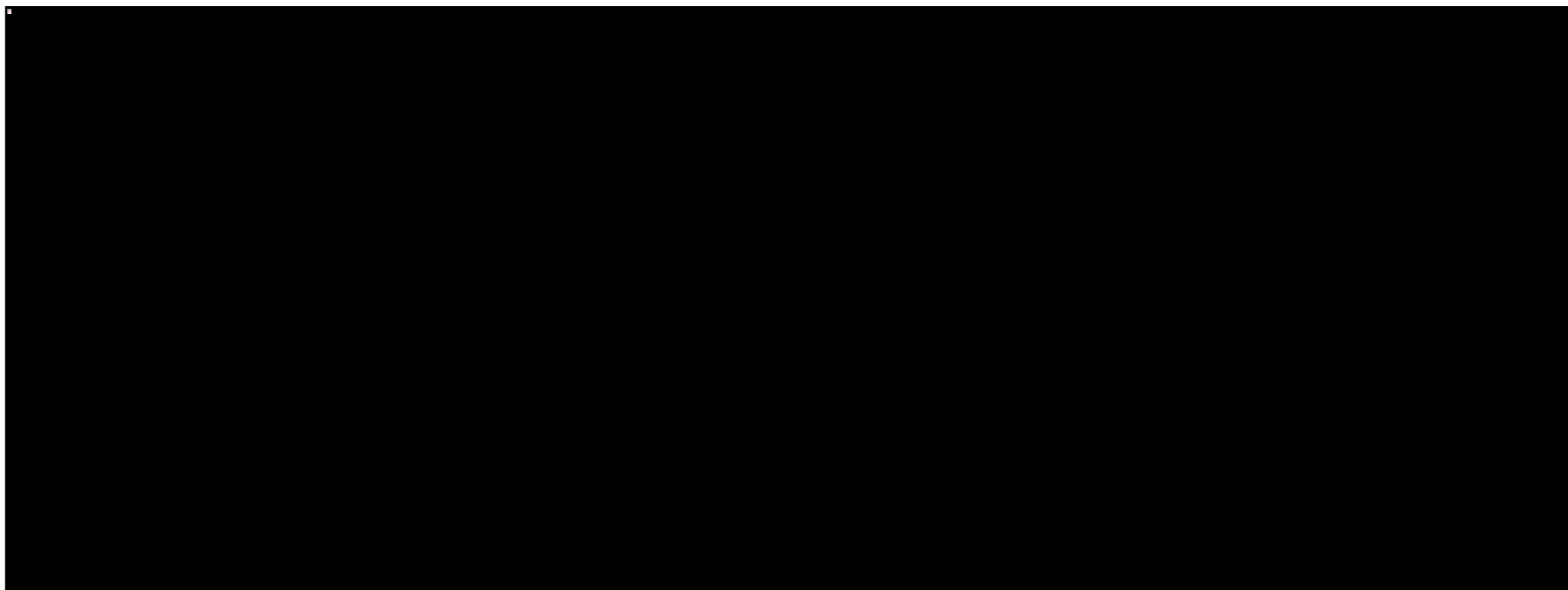
Wykres 219. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

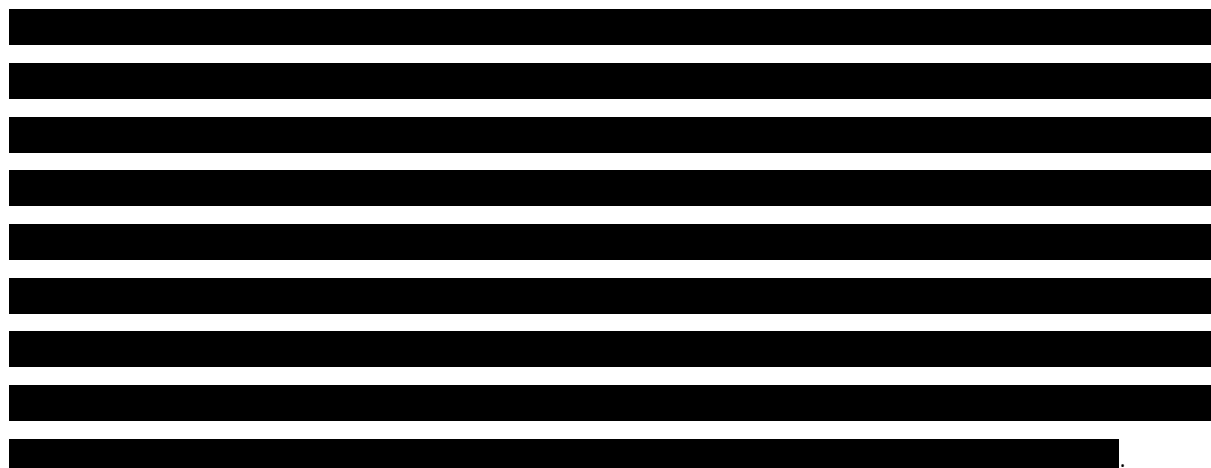
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 220. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

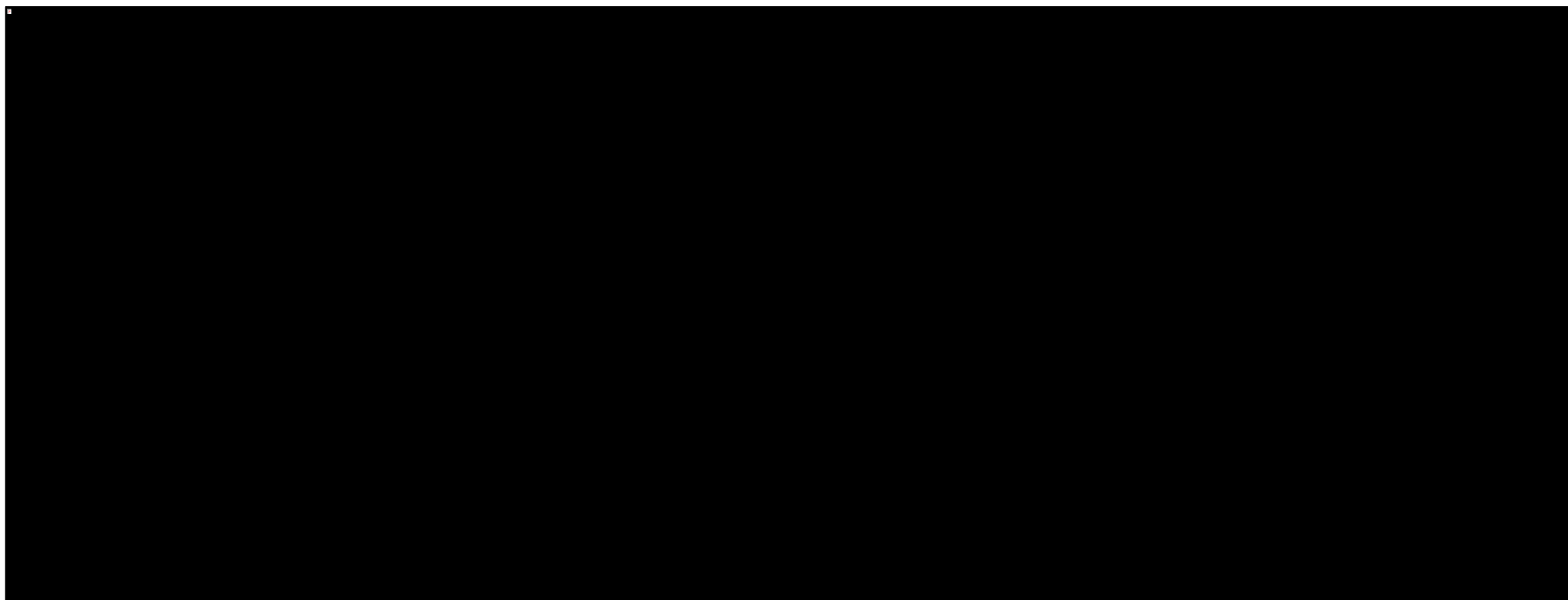


### 15.1.1.2.3.3 PASI100

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

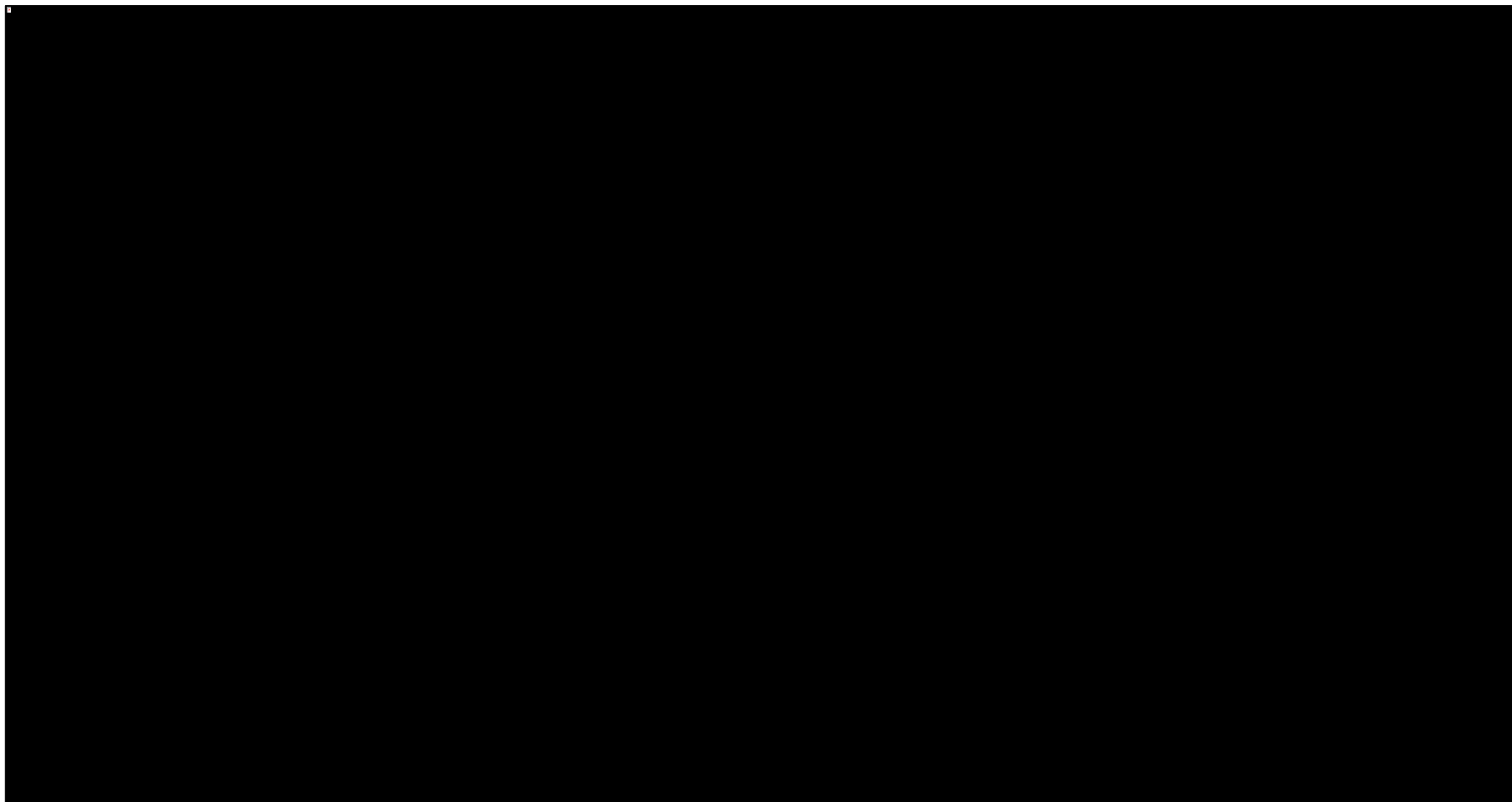
Wykres 221. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI100 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

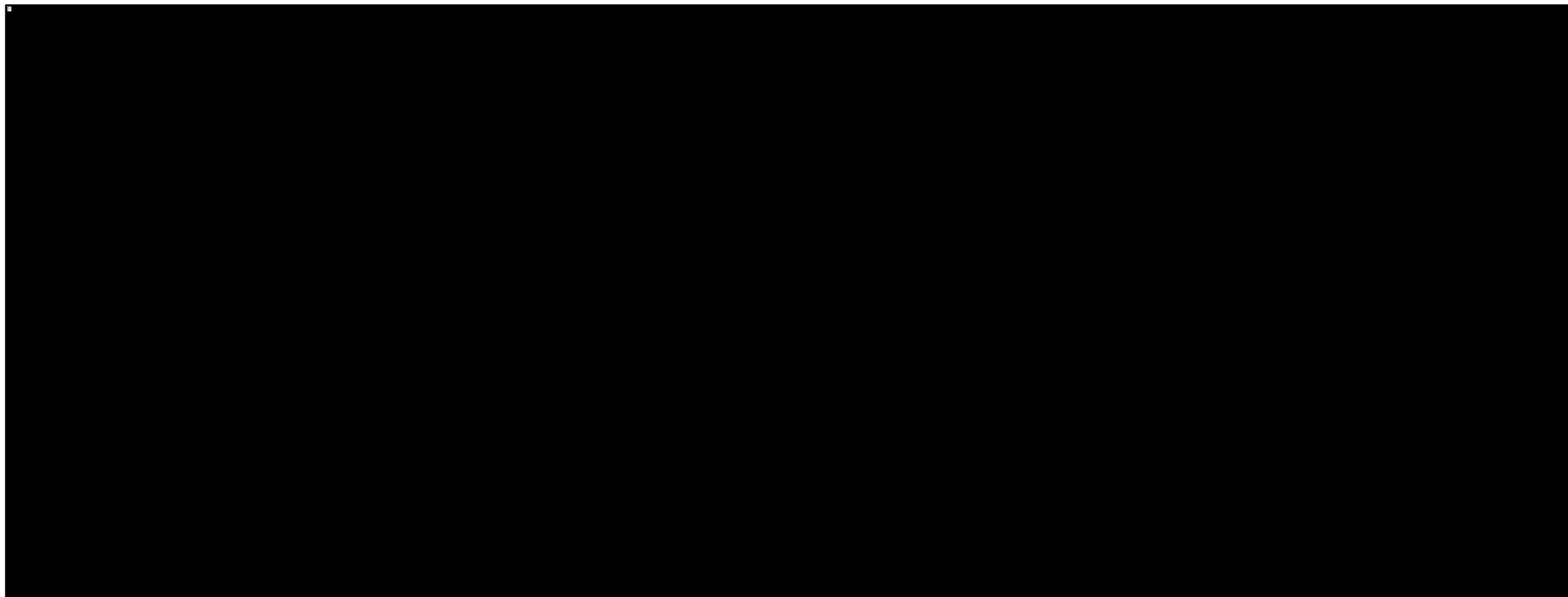
Wykres 222. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI100) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 223. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.

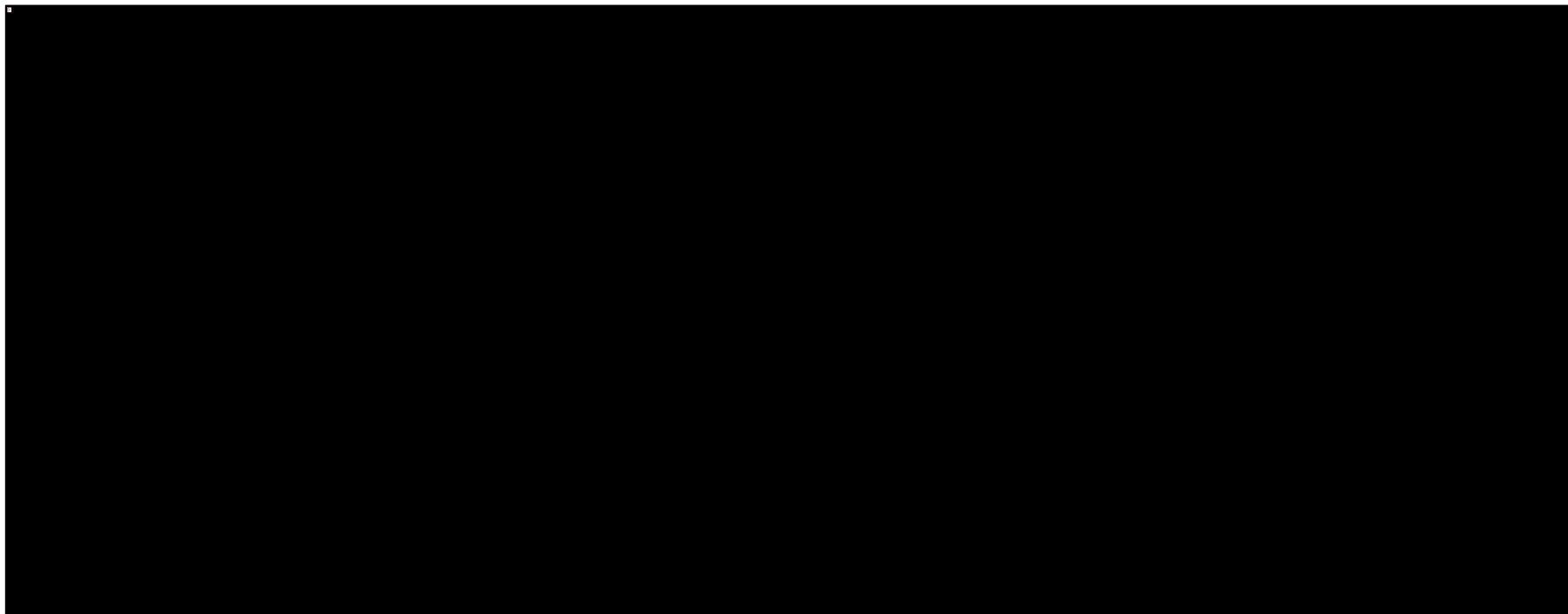


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

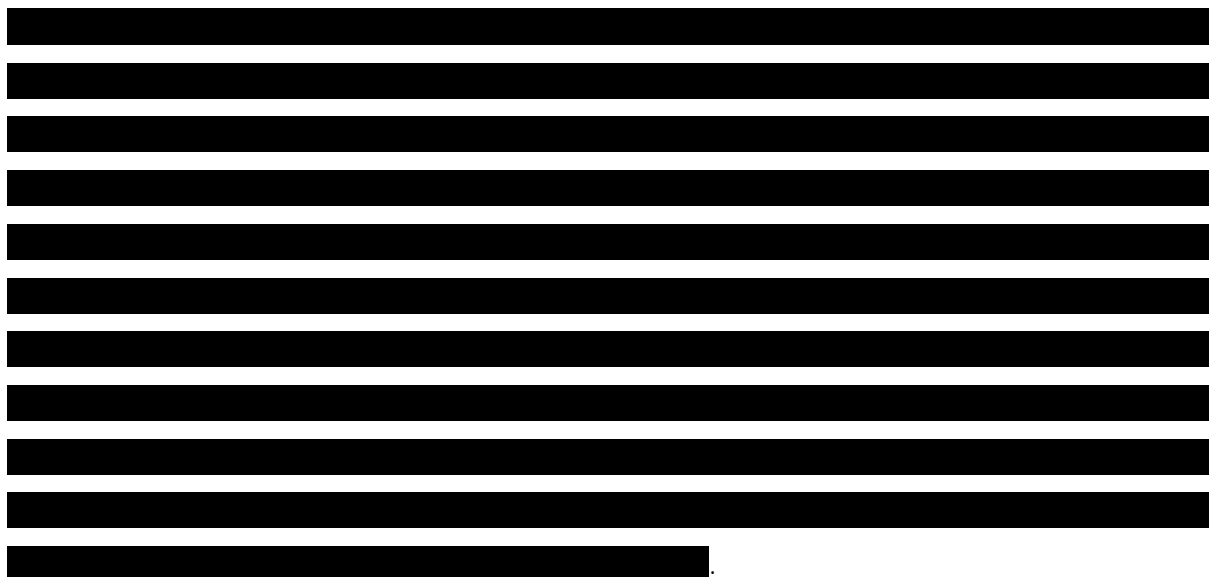


Wykres 224. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 15.1.1.2.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W tabeli poniżej zestawiono wybrane parametry rozpatrywanych modeli, w celu ich porównania oraz wyboru modelu najlepiej przybliżającego analizowane dane.

Tabela 153. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena według PASI.

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



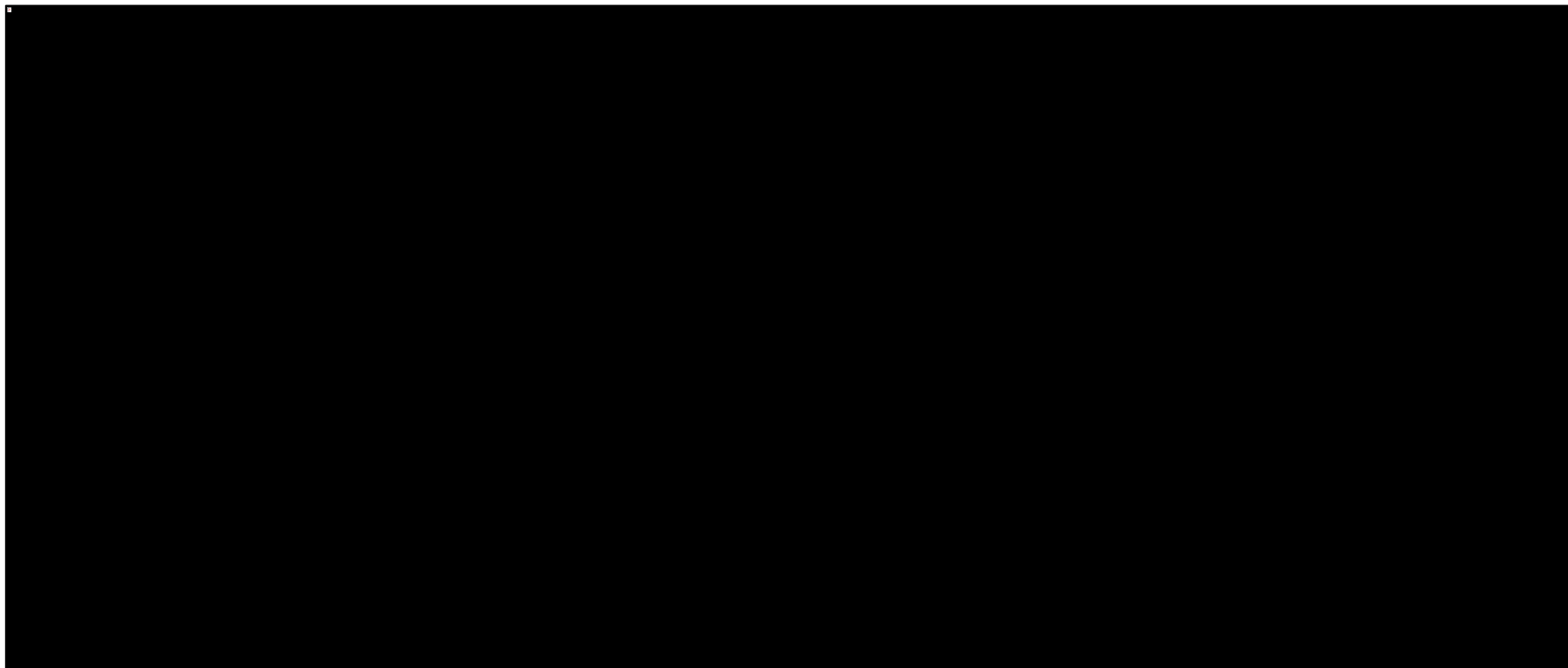


#### 15.1.1.2.5 Wyniki porównania pośredniego

##### 15.1.1.2.5.1 PASI75 – co najmniej 75% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego dla prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PASI75. W danej komórce tabeli przedstawiono efekt względny interwencji określonej w danej kolumnie, względem interwencji określonej w danym wierszu: korzyść względną uzyskania PASI75 wraz z jej 95% przedziałem wiarygodności. Komórki zawierające istotny statystycznie wynik wyróżniono różowym kolorem. Kolumny tabeli zostały uporządkowane zgodnie z rankingiem ocenianych w porównaniu pośrednim interwencji.

Wykres 225. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI75.



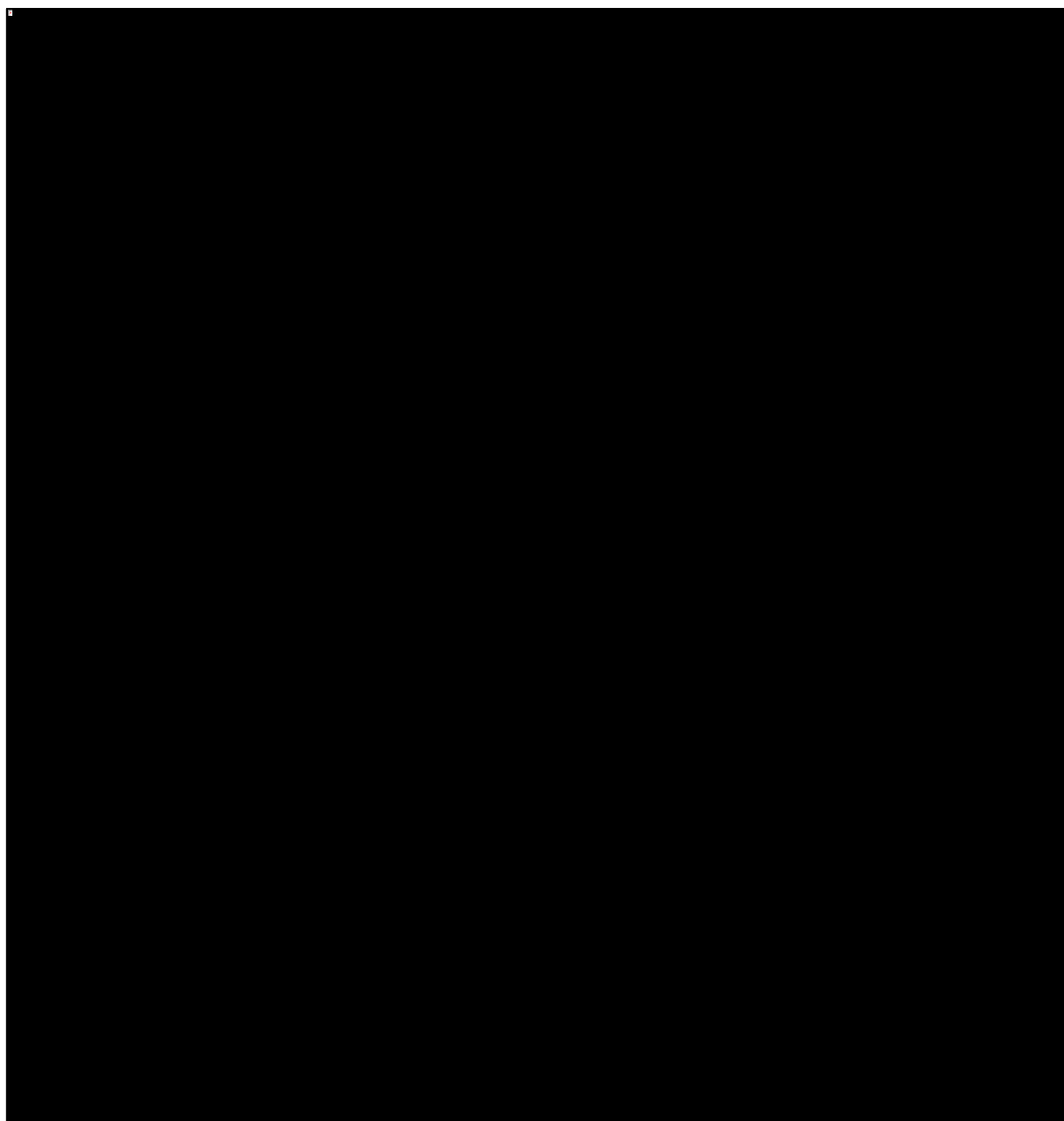
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Na wykresie poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego guselkumabu podawanego w dawce 100 mg co 8 tygodni z pozostałymi interwencjami ocenianymi w ramach porównania pośredniego.

Wykres 226. Korzyść względna wystąpienia PASI75, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



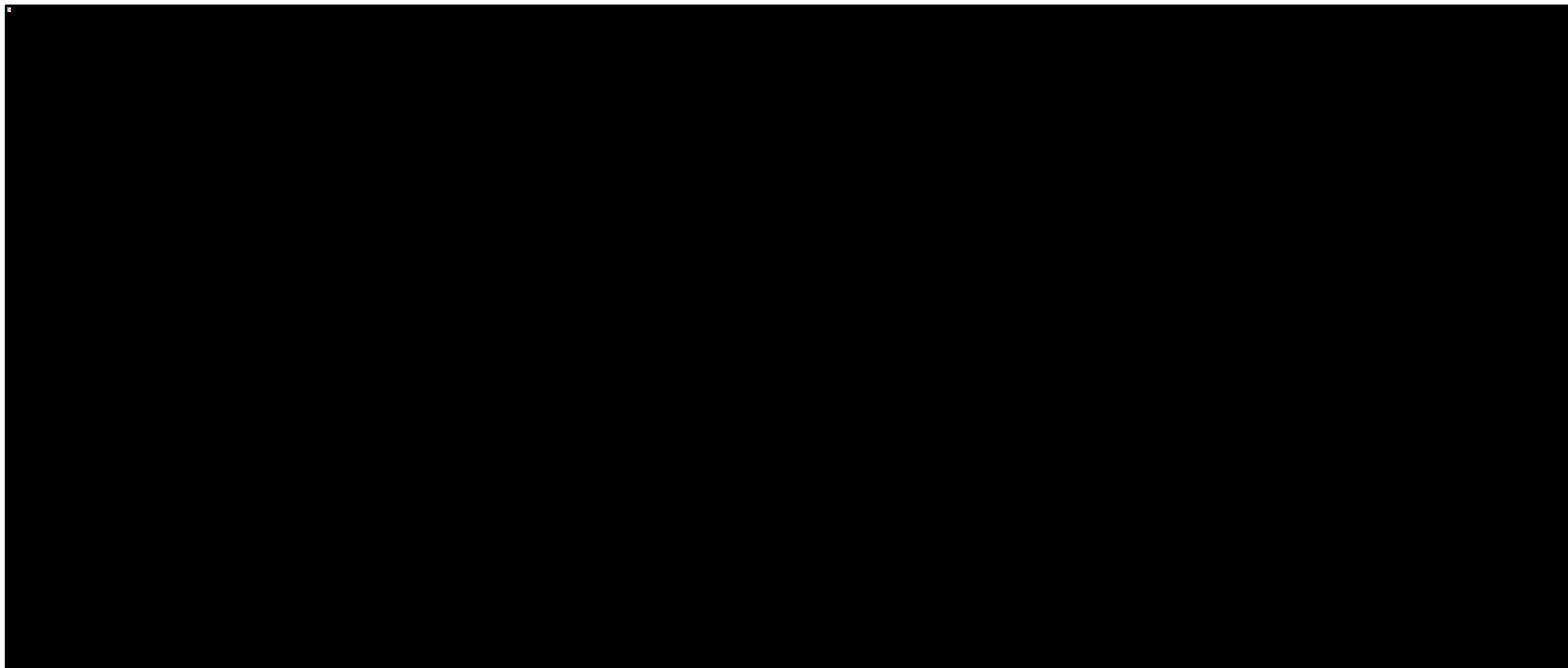
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

#### 15.1.1.2.5.2 PASI90 – co najmniej 90% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

Wyniki porównania pośredniego interwencji uwzględnionych w ocenie poprawy PASI90 podsumowano w tabeli poniżej. Wartości w danej komórce (korzyść względna wraz z jej 95% przedziałem wiarygodności) wskazywały na względny efekt interwencji zdefiniowanej w danej kolumnie tabeli wobec interwencji zdefiniowanej w wierszu danej tabeli. Komórki zawierające wynik istotny statystycznie wyróżniono różowym kolorem. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking ich skuteczności, od najlepszej do najgorszej. Komórki zawierające istotne statystycznie wyniki wyróżniono różowym kolorem.

Wykres 227. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI90.



Tremfya® (guselkumab)

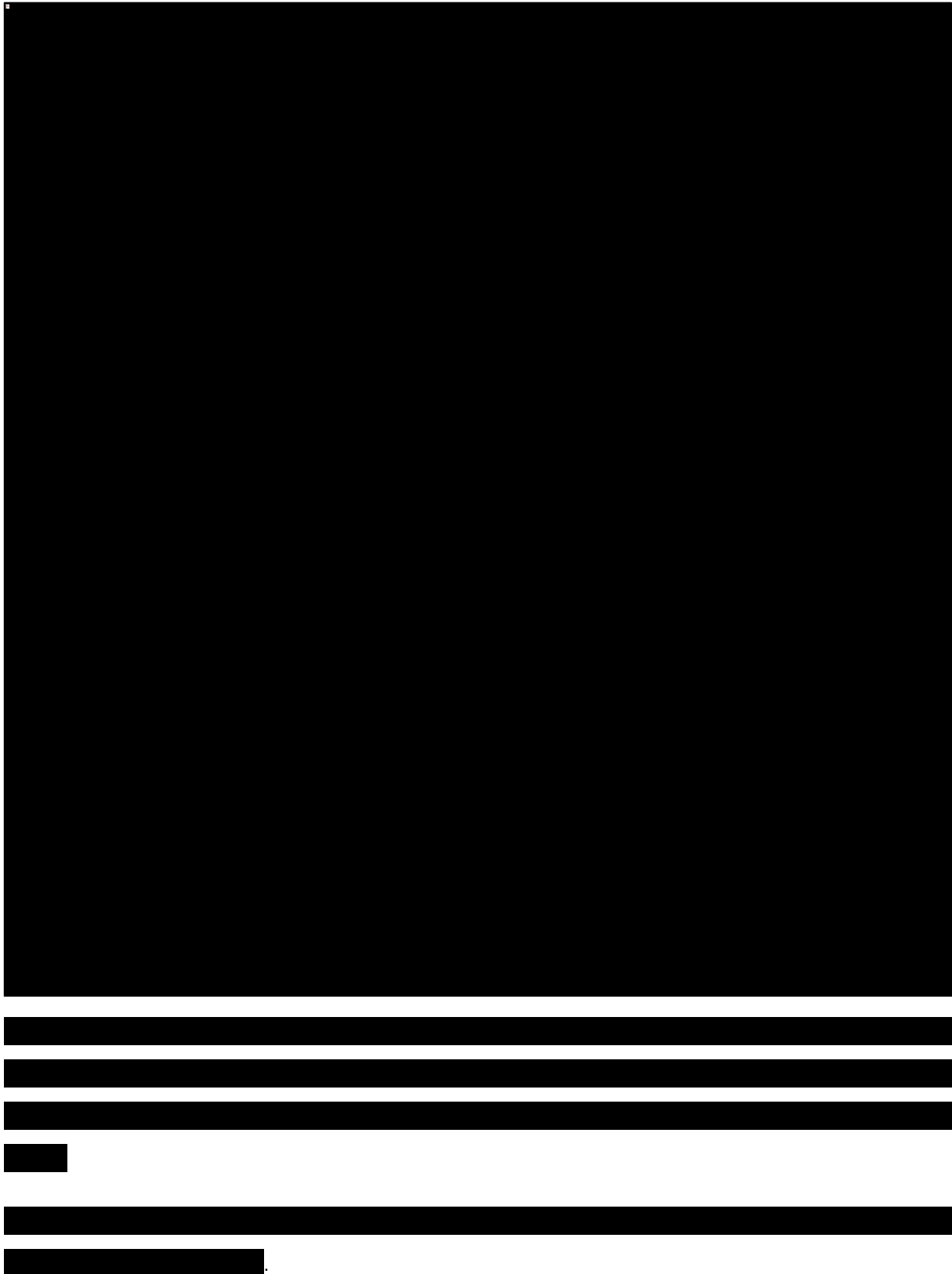
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Szczegóły odnośnie skuteczności interwencji GUS 100 Q8W względem pozostałych interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim rozpatrywanych jako komparatory w niniejszej analizie, podsumowano na wykresie poniżej.



Wykres 228. Korzyść względna wystąpienia PASI90, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



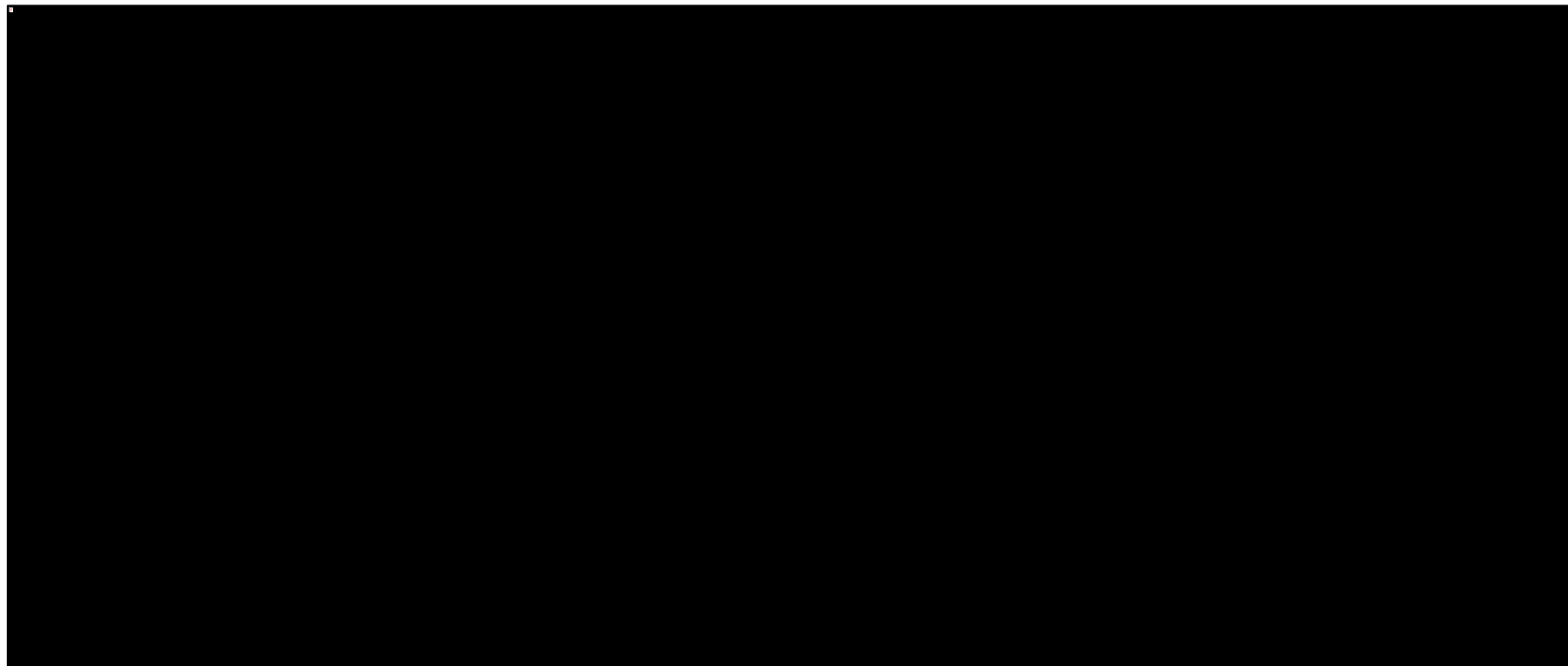
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.1.2.5.3 PASI100 – 100% poprawa we wskaźniku nasilenia objawów łuszczycy – korzyść względna

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PASI100, uzyskane w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego – korzyść względną wraz z 95% przedziałem wiarygodności, dla porównania interwencji określonej w danej kolumnie z interwencją określoną w danym wierszu. W przypadku komórek zawierających istotny statystycznie wynik, wyróżniono je różowym kolorem. Dodatkowo, interwencje w poszczególnych kolumnach uszeregowano wraz z ich malejącym rankingiem skuteczności.

Wykres 229. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI100.

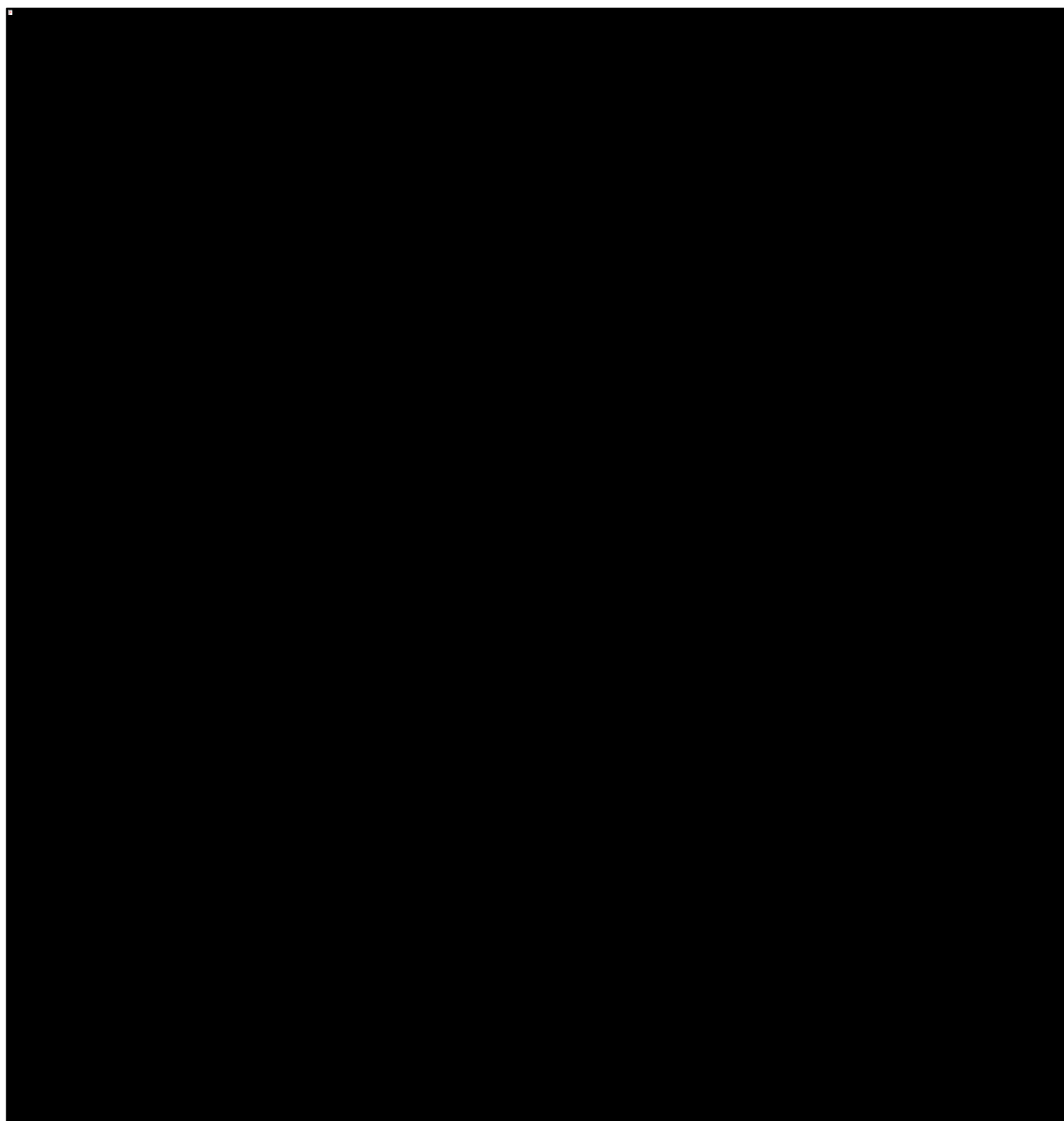


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Szczegóły odnośnie wyników porównania guselkumabu w dawce 100 mg, podawanego co 8 tygodni (interwencja oceniana w ramach niniejszej analizy) z wybranymi w ramach niniejszej oceny komparatorami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 230. Korzyść względna wystąpienia PASI100, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15.1.1.2.5.4 Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI

W tabeli poniżej przedstawiono bezwzględne wartości prawdopodobieństwa uzyskania określonej poprawy według PASI, uzyskane w wyniku modelowania porównania pośredniego.

Tabela 154. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 15.1.1.2.5.5 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

Autorzy analizy porównania pośredniego zestawili również wyniki oceny prawdopodobieństwa, że guselkumab okaże się lepszą terapią niż określona interwencja uwzględniona w sieci porównania. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 155. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena poprawy według kryteriów PASI.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

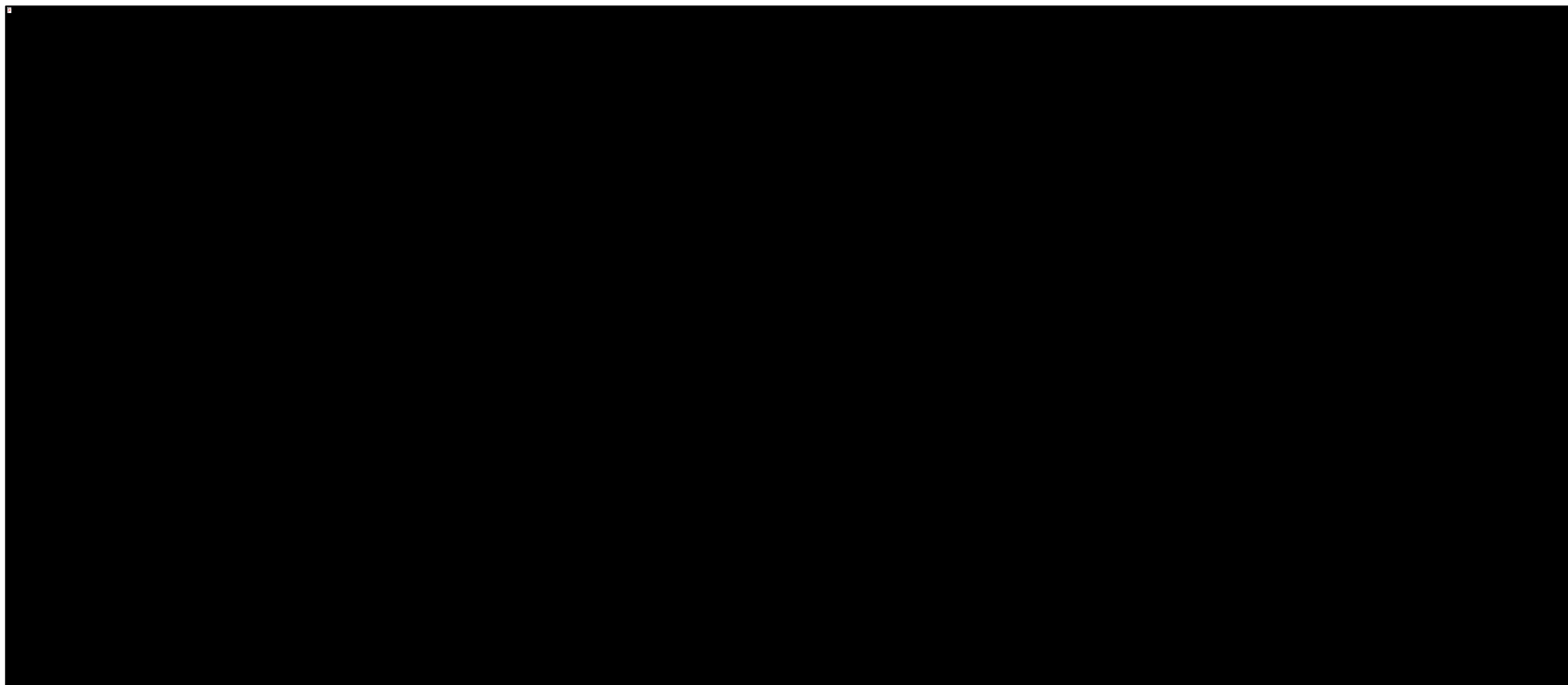
### 15.1.1.2.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach porównania pośredniego autorzy wykonali również analizę heterogeniczności w sieci porównania pośredniego, rozpatrując modele spójności oraz niespójności i porównując ich wyniki. Zestawienie parametrów obu tych modeli dla sieci porównania pośredniego w ocenie poprawy według PASI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.

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

Wykres 231. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie PASI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby





---

### 15.1.1.3 Odpowiedź według kryteriów PsARC (Psoriatic Arthritis Responder Criteria)

#### 15.1.1.3.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy

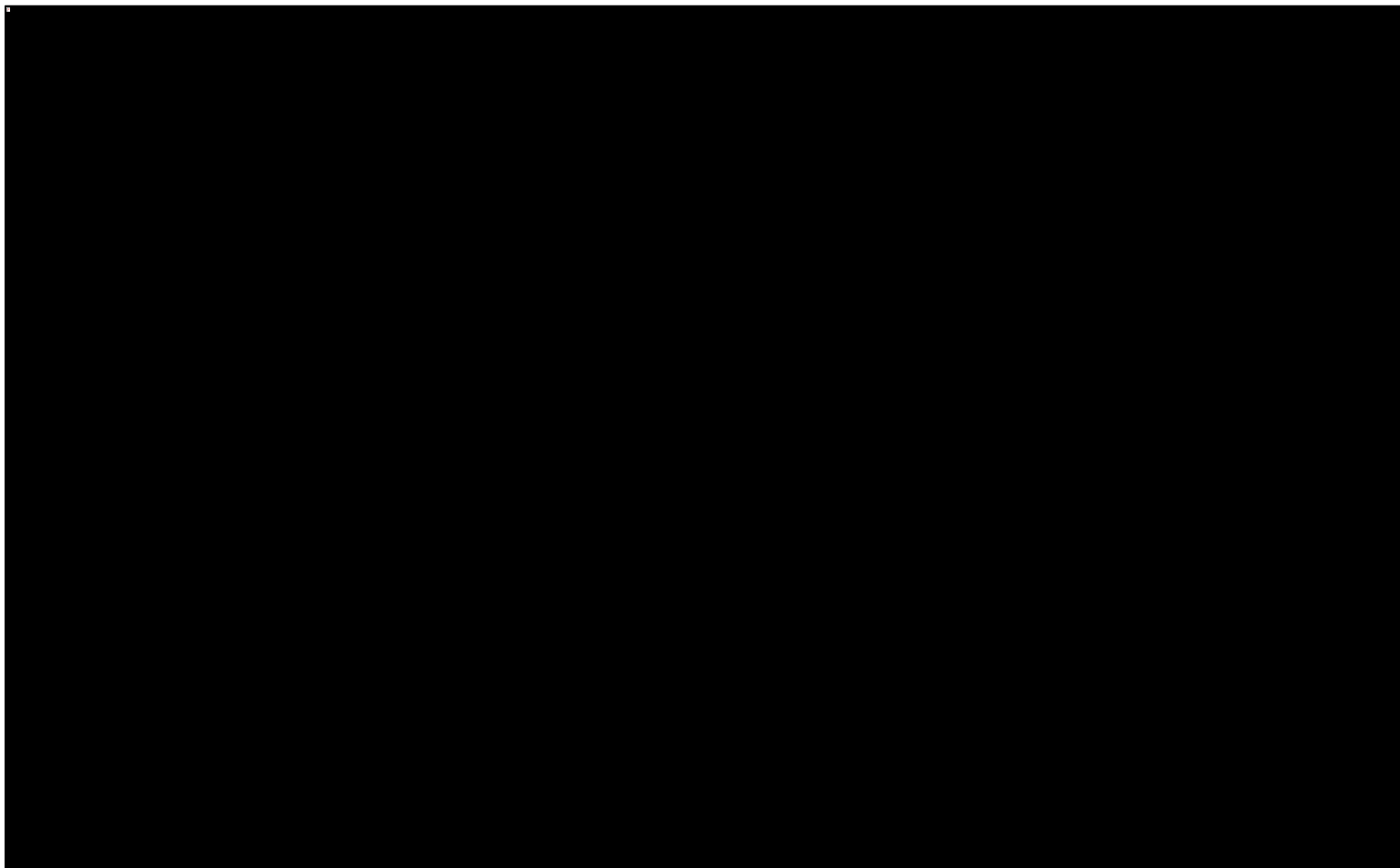


---

Wykres 232. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według PsARC.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



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

### 15.1.1.3.3 Ocena heterogeniczności danych wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tremfya® (guselkumab)

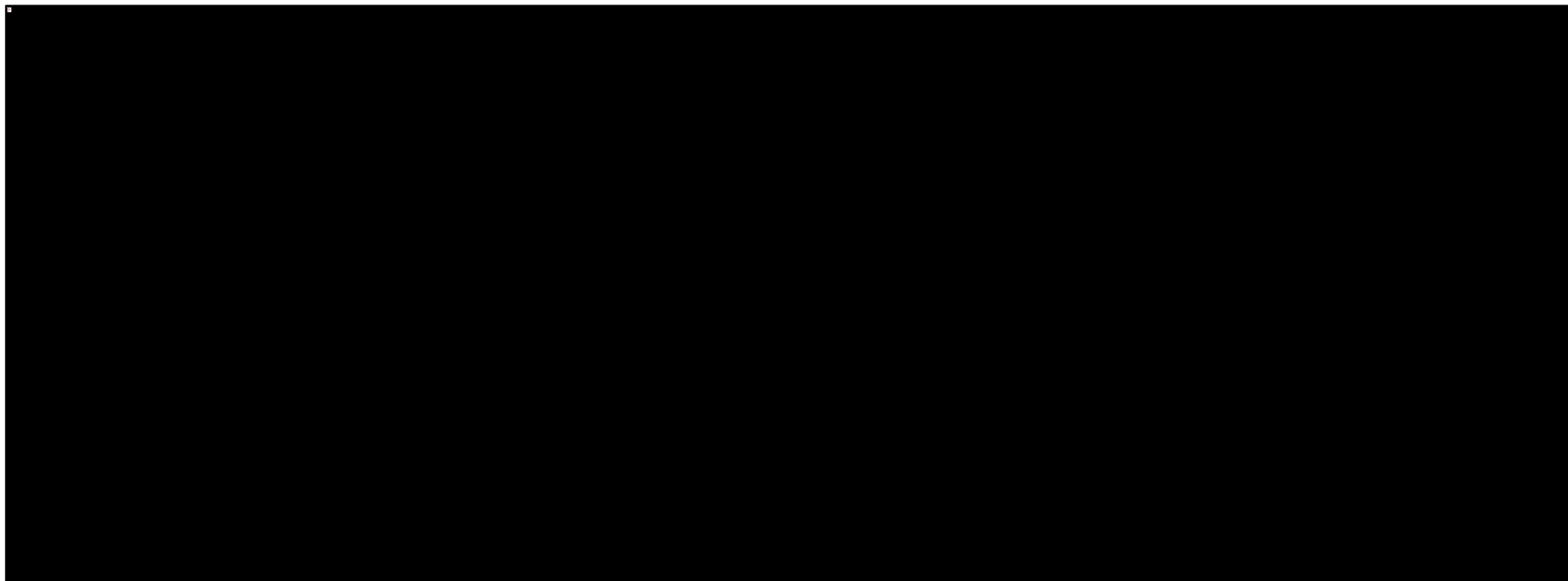
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 233. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź według PsARC, w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.

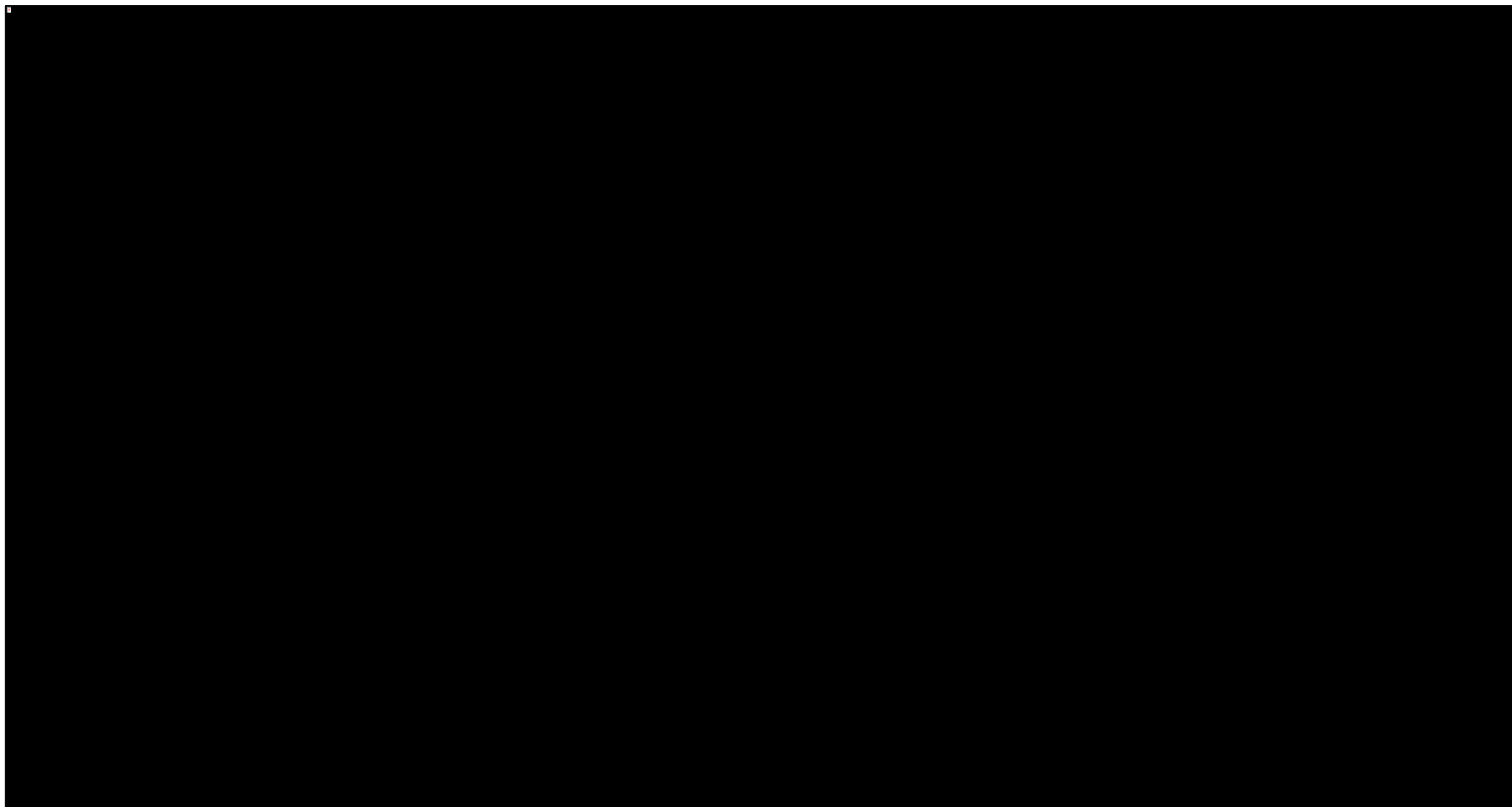


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



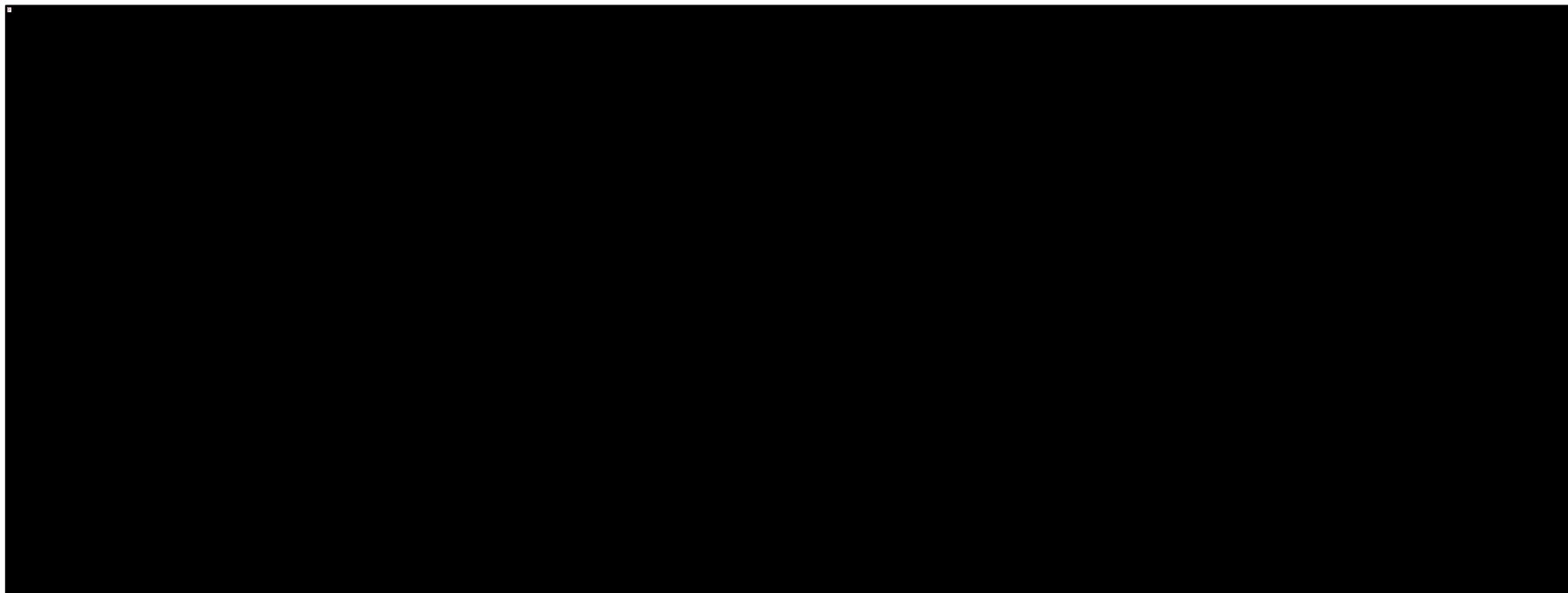
Wykres 234. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

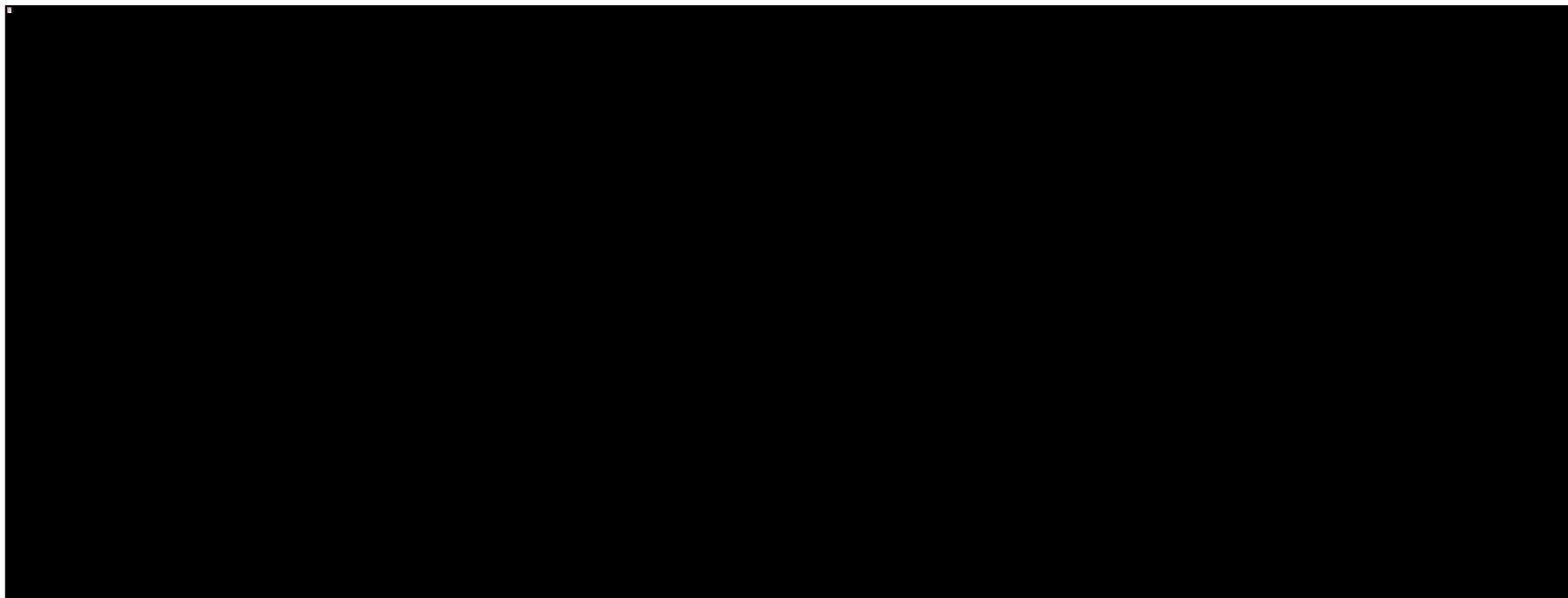
Wykres 235. Ogólna zależność obserwowanego efektu (odpowieź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

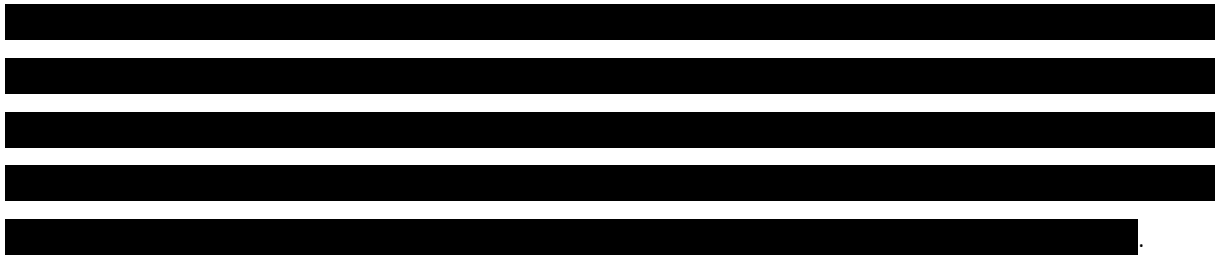
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 236. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

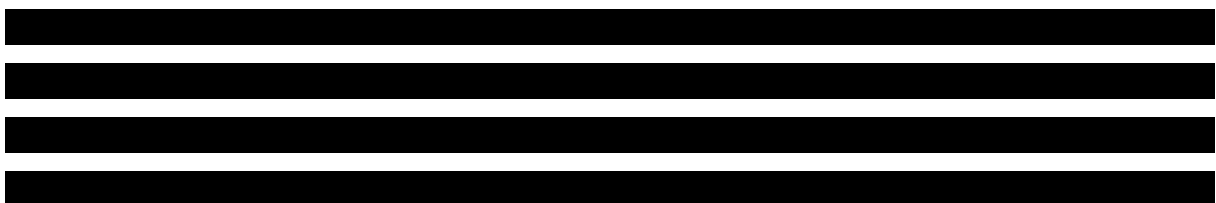
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

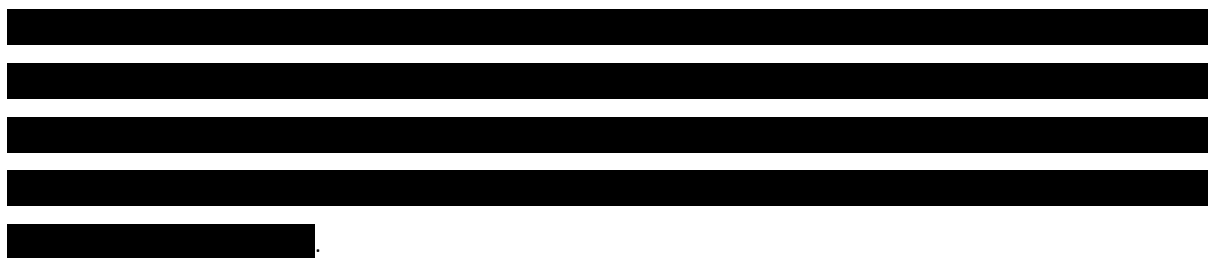


#### 15.1.1.3.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

W ramach porównania pośredniego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC rozpatrywano cztery modele obliczeń: dwa modele bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających (w wersji z założeniem efektów stałych [*fixed*] oraz losowych [*random*]), oraz dwa modele metaregresji z dopasowaniem względem efektu w grupie placebo (również w dwóch wersjach, *fixed* oraz *random*). W tabeli poniżej zestawiono parametry pozwalające porównać dopasowanie danego modelu do analizowanych danych. Preferowany model wyróżniono kolorem błękitnym.

Tabela 159. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.



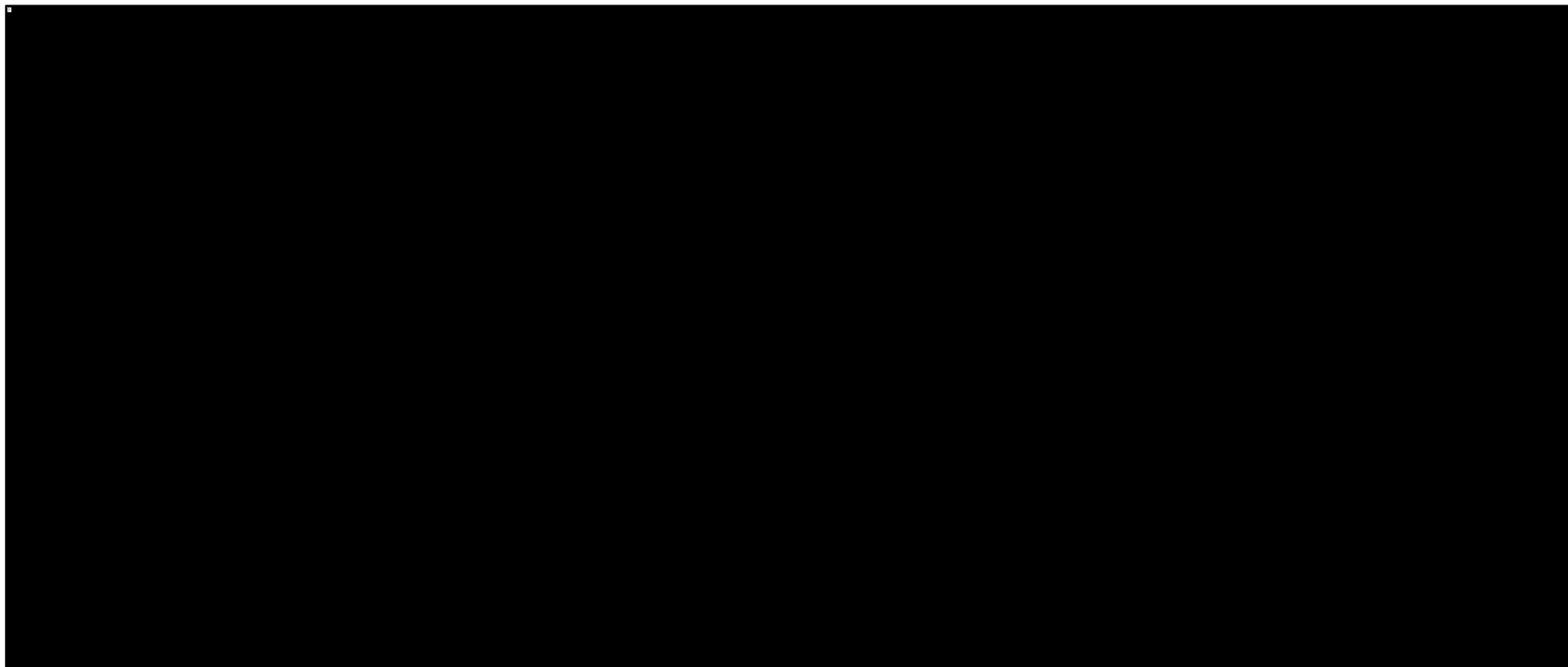


### 15.1.1.3.5 Wyniki porównania pośredniego

#### 15.1.1.3.5.1 Odpowiedź wg kryteriów PsARC (*Psoriatic Arthritis Responder Criteria*) – korzyść względna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny korzyści względnej uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC dla poszczególnych porównań interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Efekt względny obliczano dla interwencji oznaczonej w kolumnie tabeli, w porównaniu z interwencją określoną w wierszu tabeli. Komórki zawierające istotny statystycznie wynik wyróżniono różowym kolorem. Dodatkowo, kolejność interwencji w kolumnach tabeli odzwierciedlała ranking ich skuteczności – od największej do najmniejszej.

Wykres 237. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia odpowiedzi według PsARC.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono wyniki porównania interwencji GUS 100 Q8W, ocenianej w niniejszej analizie, z pozostałymi interwencjami wyróżnionymi jako komparatory.

Wykres 238. Korzyść względna wystąpienia odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.







15.1.1.3.5.3 Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu względem pozostałych interwencji

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania przez guselkumab lepszego wyniku w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, niż wynik dla komparatora.

Tabela 161. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.

Table with multiple rows and columns, containing redacted information (black boxes) and some visible data points.

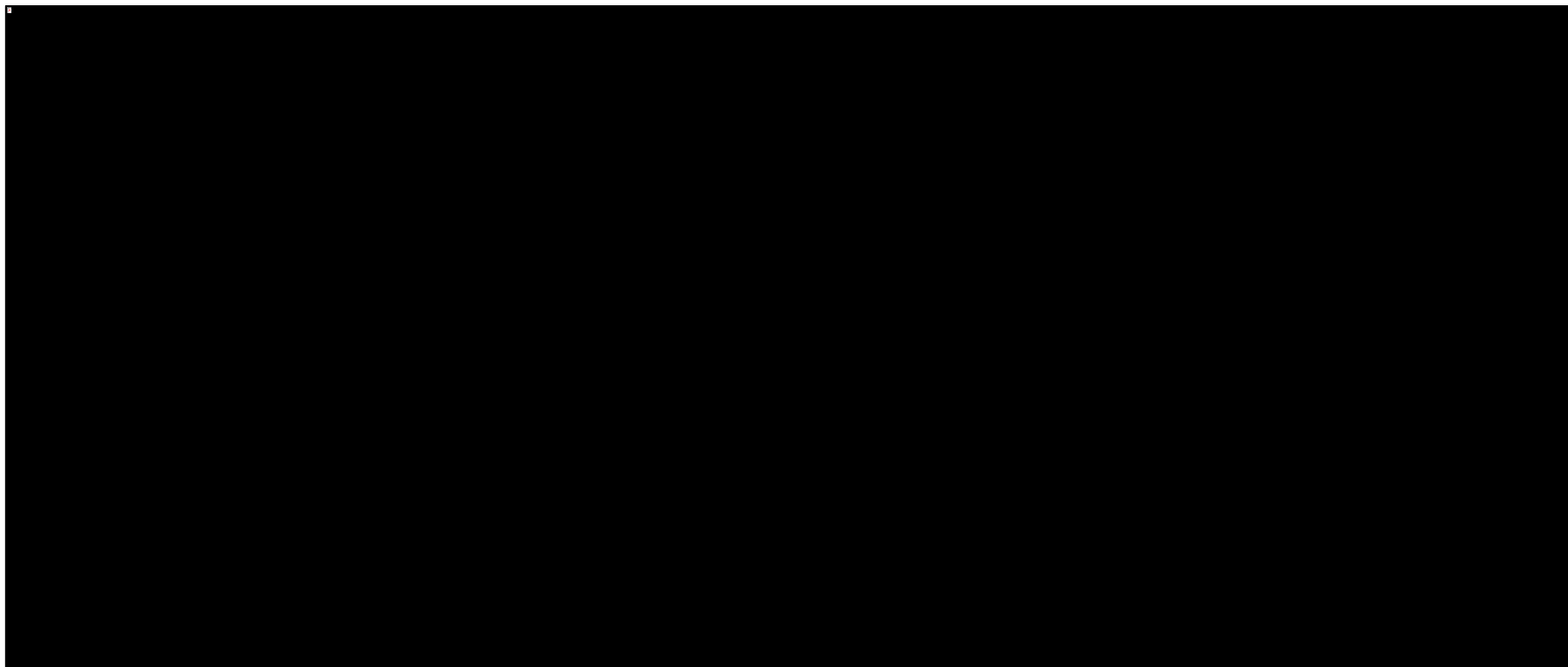
### 15.1.1.3.6 Ocena heterogeniczności w analizowanej sieci porównań

W ramach porównania pośredniego oceniano również heterogeniczność badań uwzględnionych w sieci, analizując założenie spójności danych prezentowanych w poszczególnych badaniach. W ramach tej oceny przeprowadzono obliczenia dwoma modelami – ich parametry podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 162. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.

Model	Parametry	Wartości
Model 1	...	...
Model 2	...	...
Model 3	...	...
Model 4	...	...
Model 5	...	...
Model 6	...	...
Model 7	...	...
Model 8	...	...
Model 9	...	...
Model 10	...	...
Model 11	...	...
Model 12	...	...
Model 13	...	...
Model 14	...	...

Wykres 239. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



---

#### 15.1.1.4 Jakość życia – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI

##### 15.1.1.4.1 Sieć zależności pomiędzy badaniami oceniającymi opisywany punkt końcowy

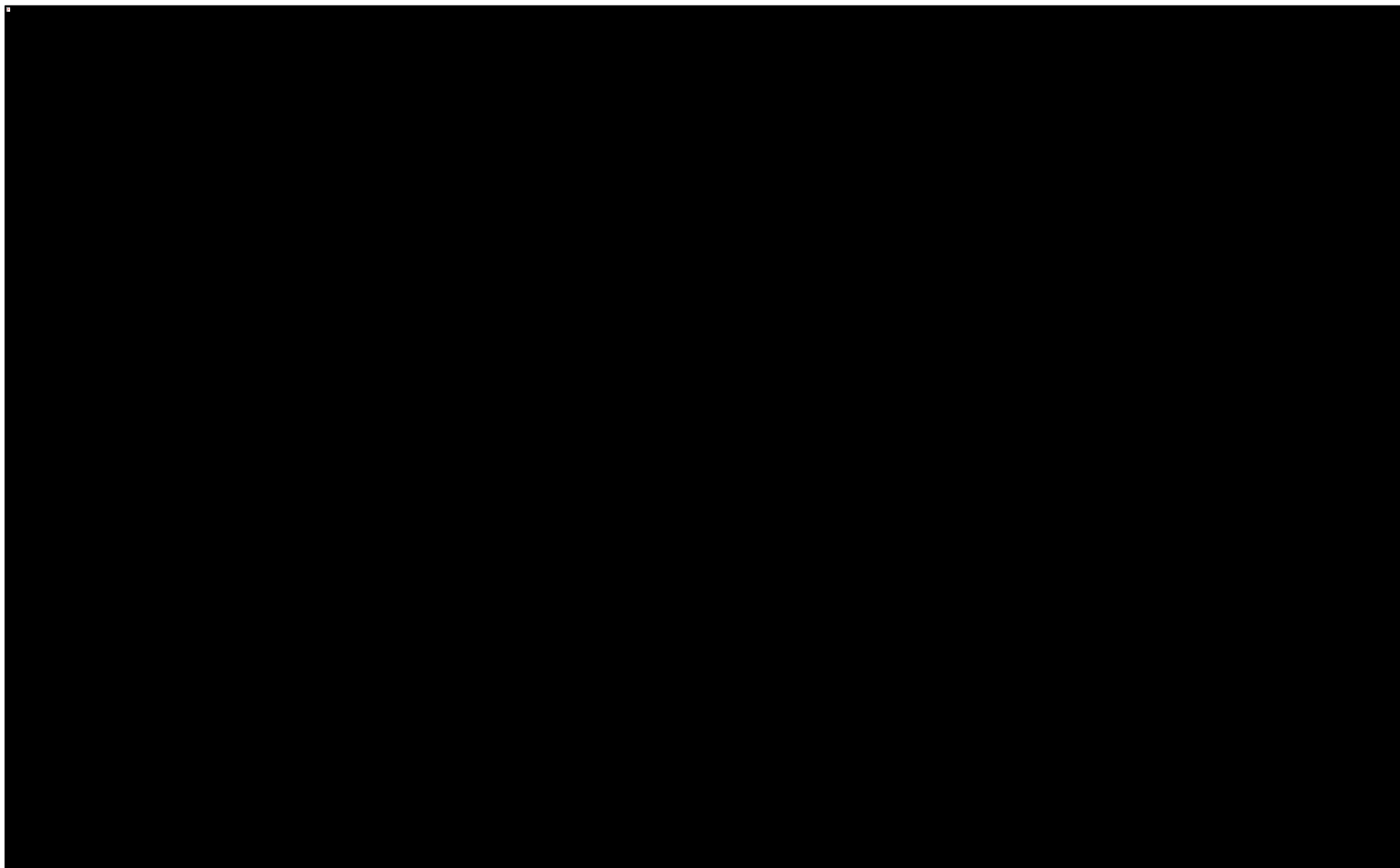


---

Wykres 240. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

#### 15.1.1.4.2 Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach

W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny jakości życia – średniej zmiany wyniku skali HAQ-DI (wskaźnik niepełnosprawności oceniany w ramach kwestionariusza HAQ) w stosunku do wartości wyjściowej, wraz z jej odchyleniem standardowym. Ujemny wynik oznaczał poprawę upośledzenia funkcjonowania fizycznego pacjenta (niższy wynik wskaźnika oznacza poprawę), wyrażał więc poprawę jakości życia leczonego pacjenta.

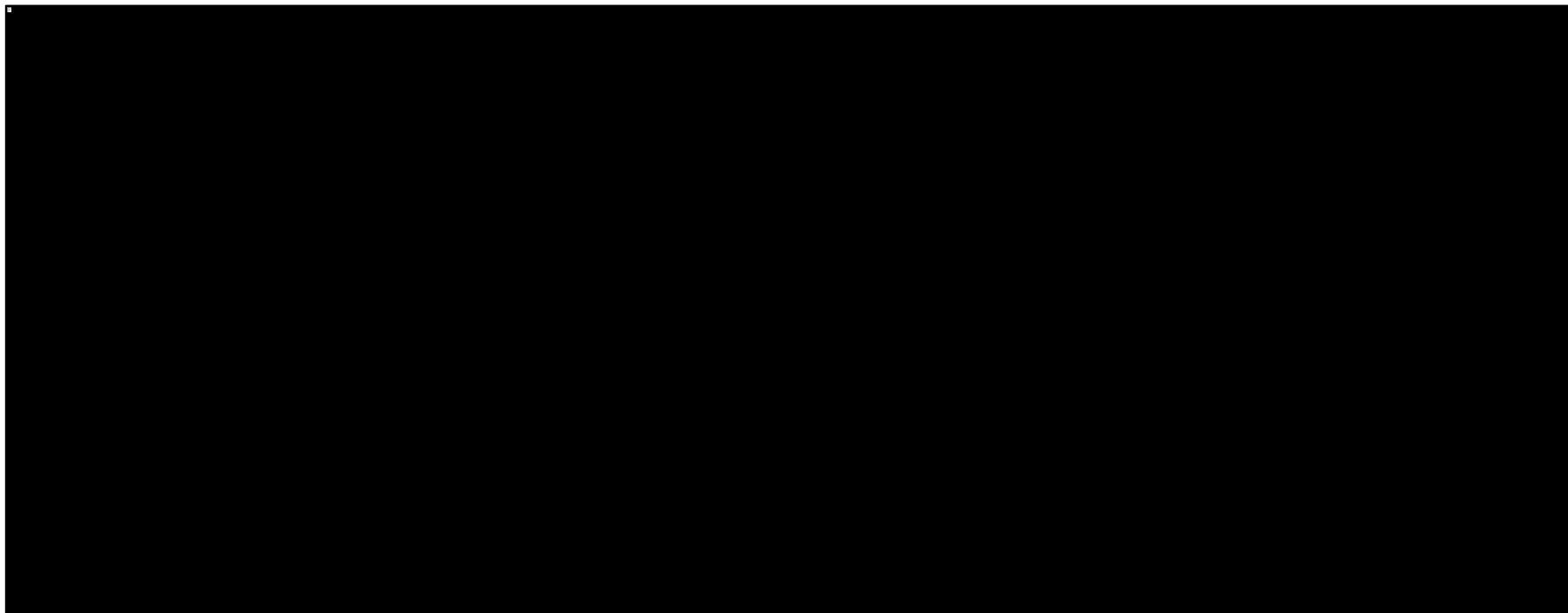
Tabela 164. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.







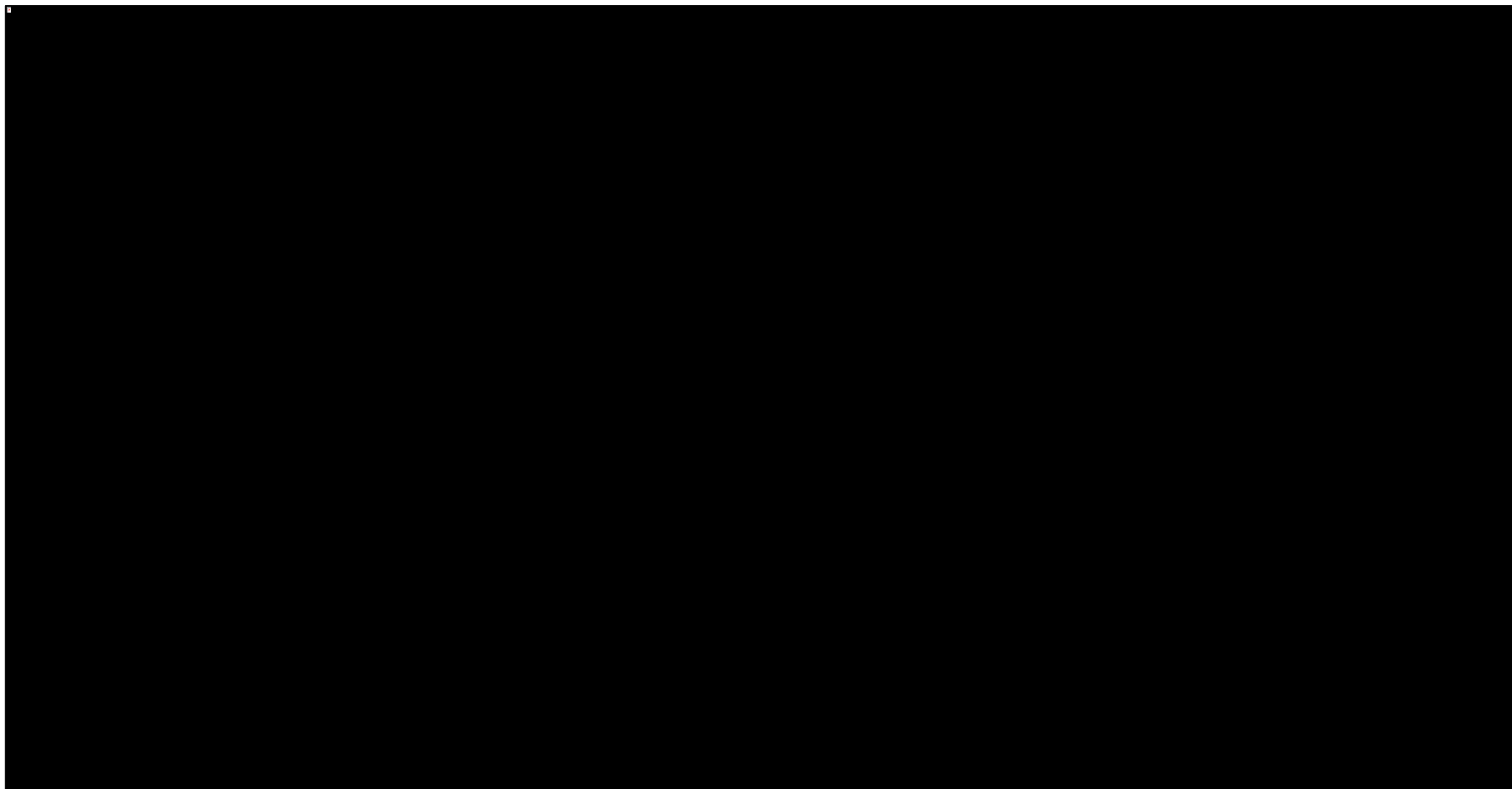
Wykres 241. Zestawienie zmiany wyniku skali HAQ-DI w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

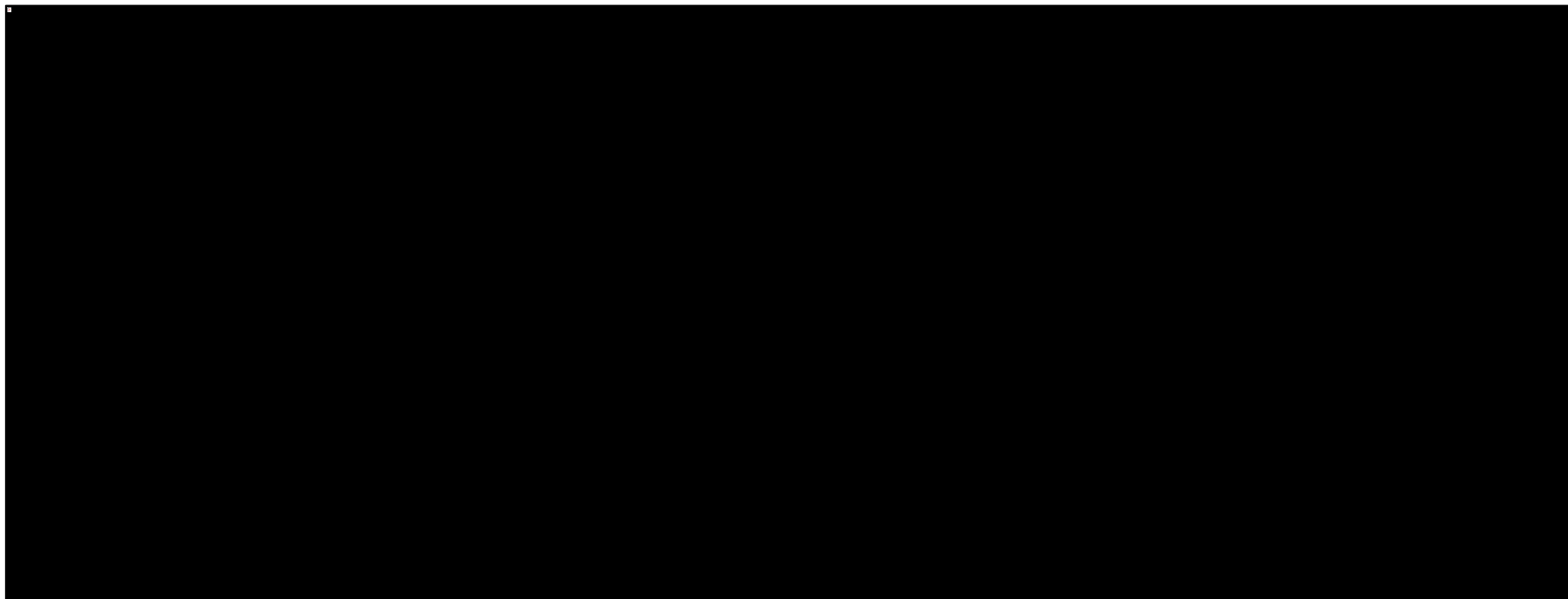
Wykres 242. Zestawienie wielkości efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

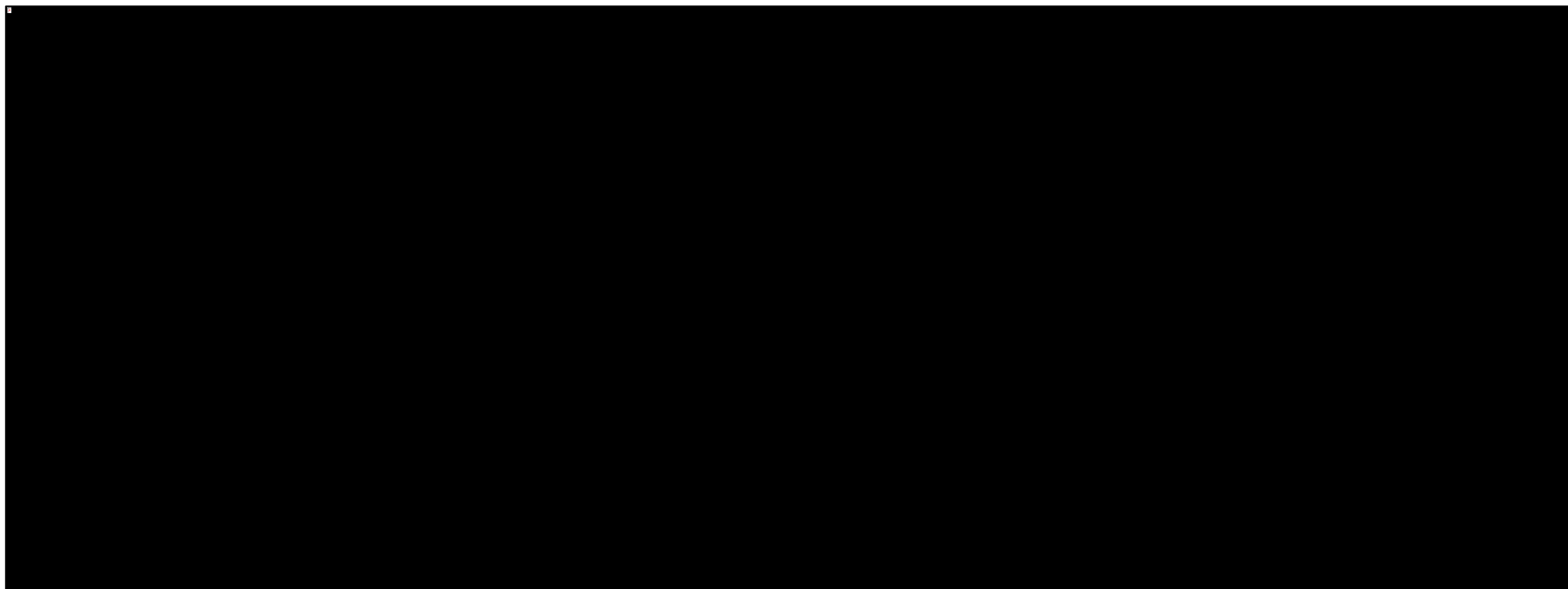
Wykres 243. Ogólna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

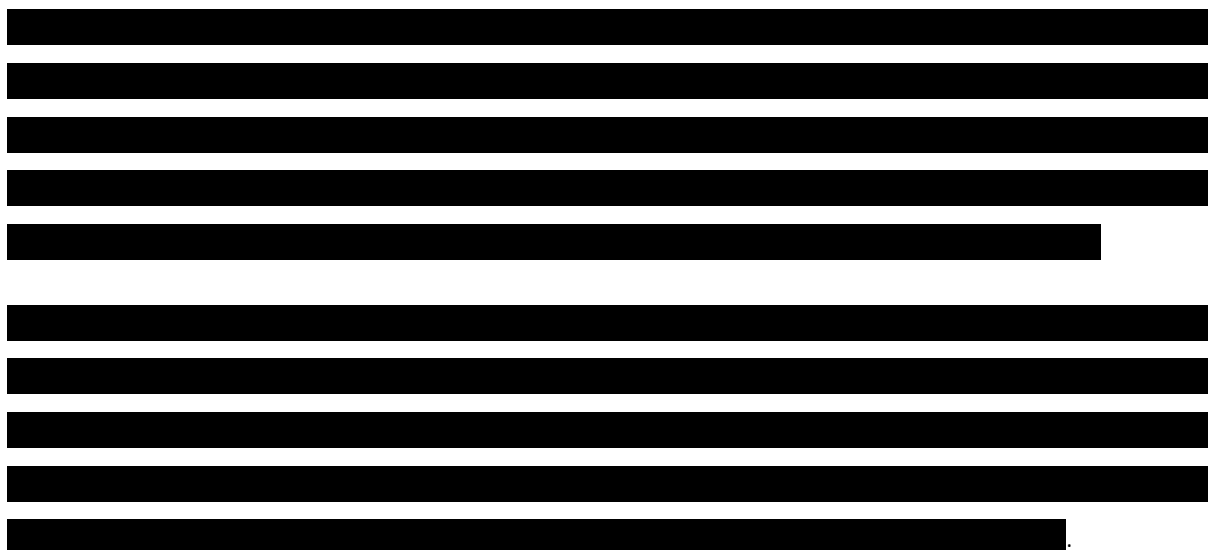
w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 244. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 15.1.1.4.4 Wybór najlepiej dopasowanego modelu obliczeń

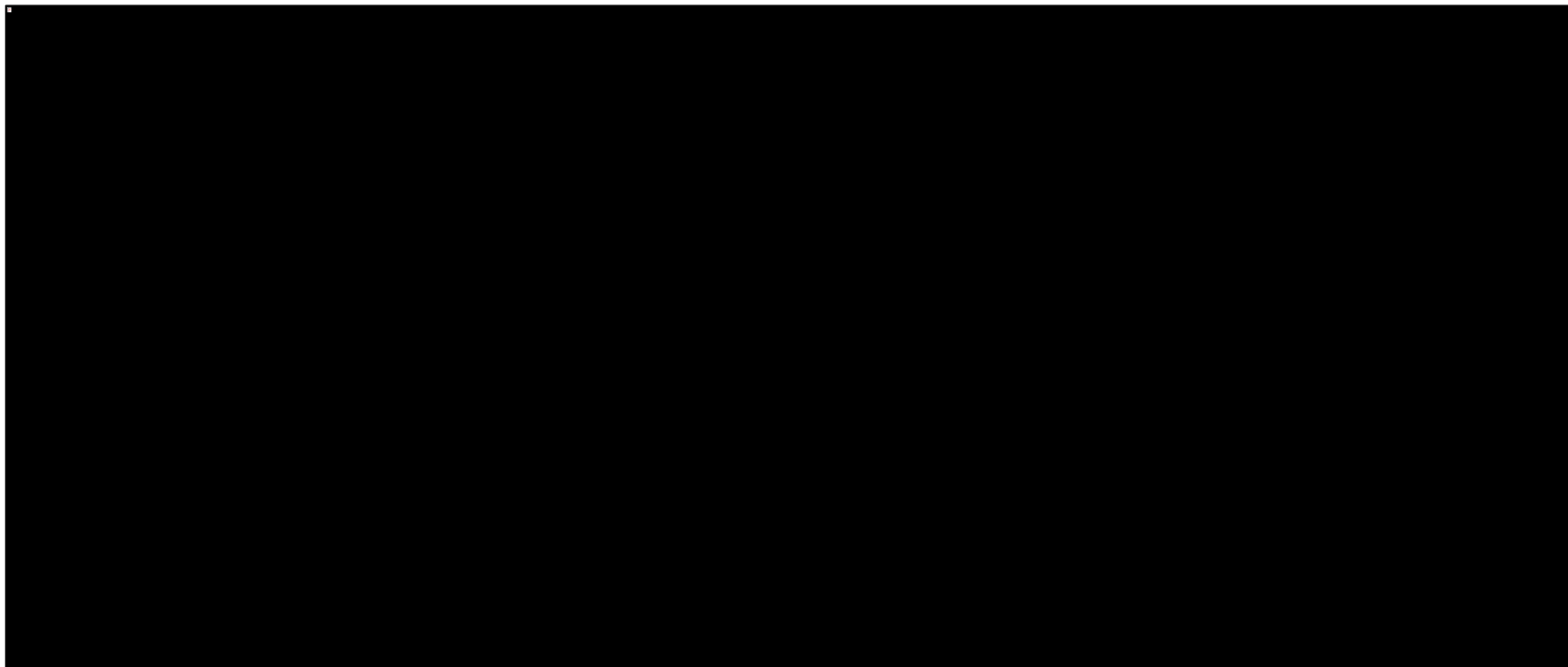
W ramach porównania pośredniego oceny jakości życia (wyrażonej oceną zmian wyniku wskaźnika HAQ-DI) rozpatrywano modele bez dopasowania względem dodatkowych zmiennych objaśniających, oraz modele dopasowane względem efektu w grupie placebo – w obu przypadkach rozpatrywano warianty z założeniem efektów stałych (*fixed*) lub efektów losowych (*random*), w związku z czym łącznie rozpatrywano 4 modele. W tabeli poniżej zestawiono parametry pozwalające porównać dopasowanie poszczególnych modeli do analizowanych danych oraz wybrać preferowany model – został on wyróżniony błękitnym kolorem.

Tabela 165. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena jakości życia na podstawie wskaźnika HAQ-DI.





Wykres 245. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wskaźnika HAQ-DI.



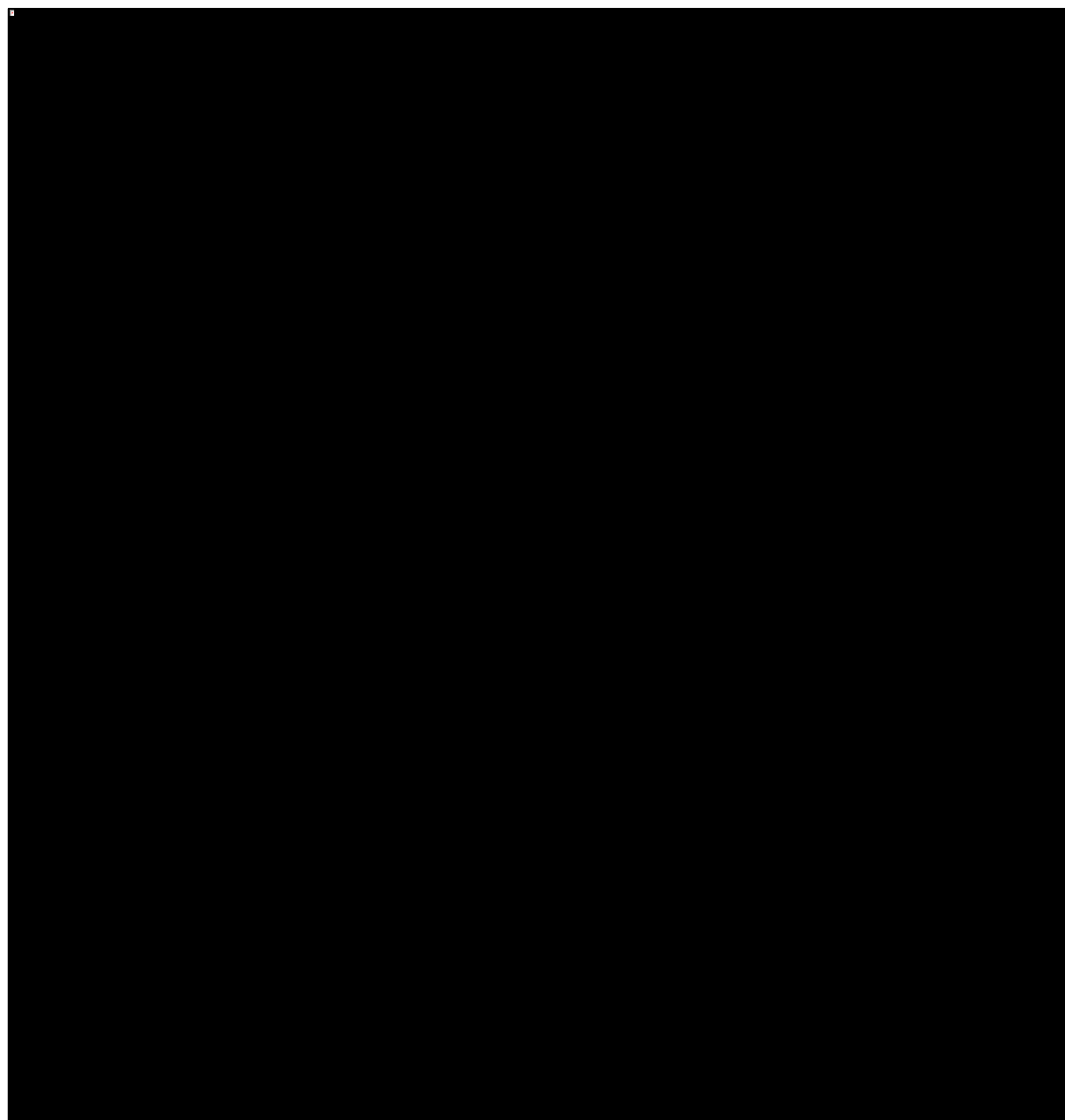
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Szczegółowe wyniki porównania guselkumabu w dawce 100 mg podawanego co 8 tygodni, będącego interwencją ocenianą w niniejszej analizie, z interwencjami uznanymi za komparatory przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 246. Różnica średnich zmian wyniku HAQ-DI, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje.

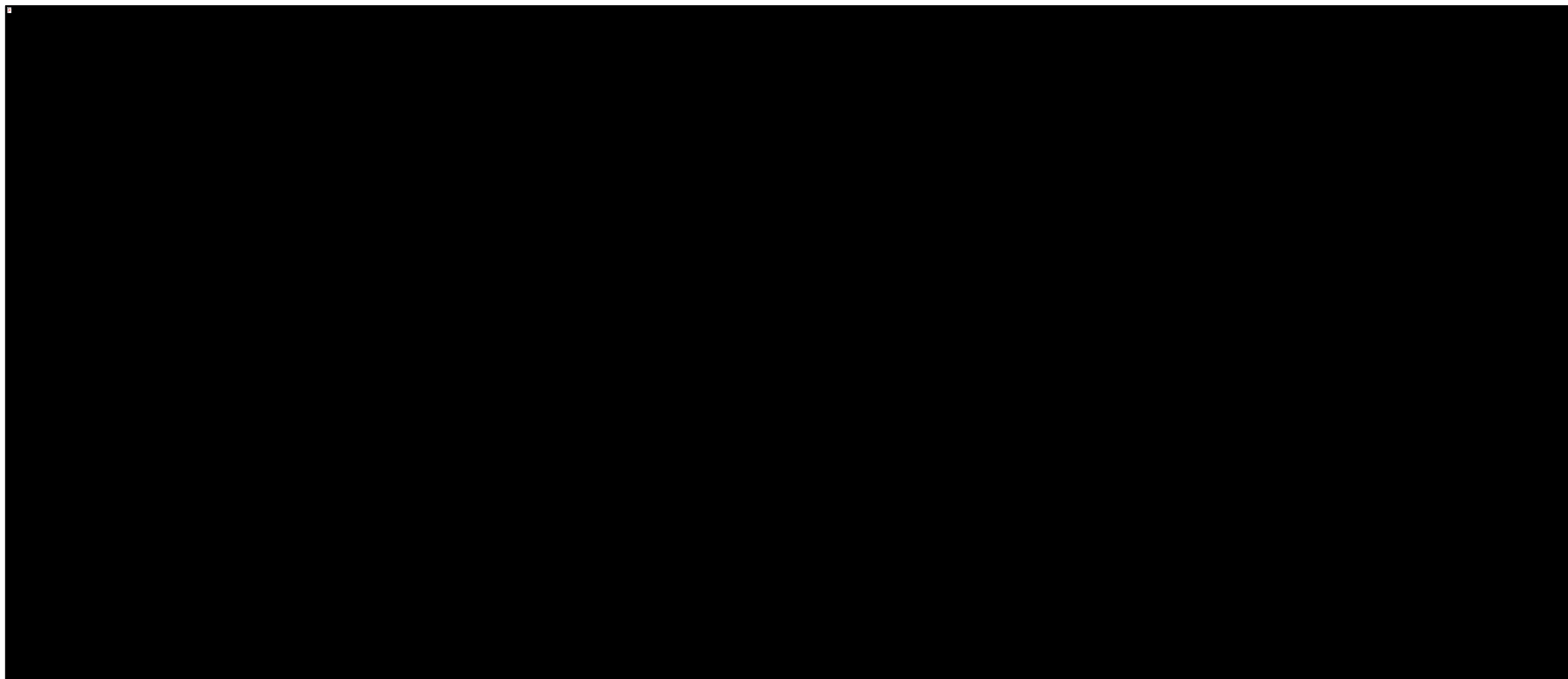








Wykres 247. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 15.1.2 Podsumowanie wyników NMA

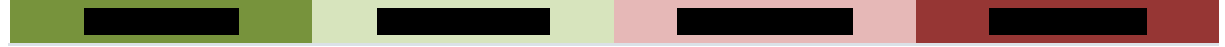
W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego z bez korekty ACEEE (*analysis correcting for early escape error*). Kolorem oznaczono istotność wyniku według klucza przedstawionego pod tabelą.



Tabela 170. Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa GUS 100 Q8W w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) bez korekty ACEEE (*analysis correcting for early escape error*).

	GUS 100 Q8W												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Legenda:



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

---

### 15.1.3 Wyniki dodatkowych modeli statystycznych rozpatrywanych w metaanalizie sieciowej

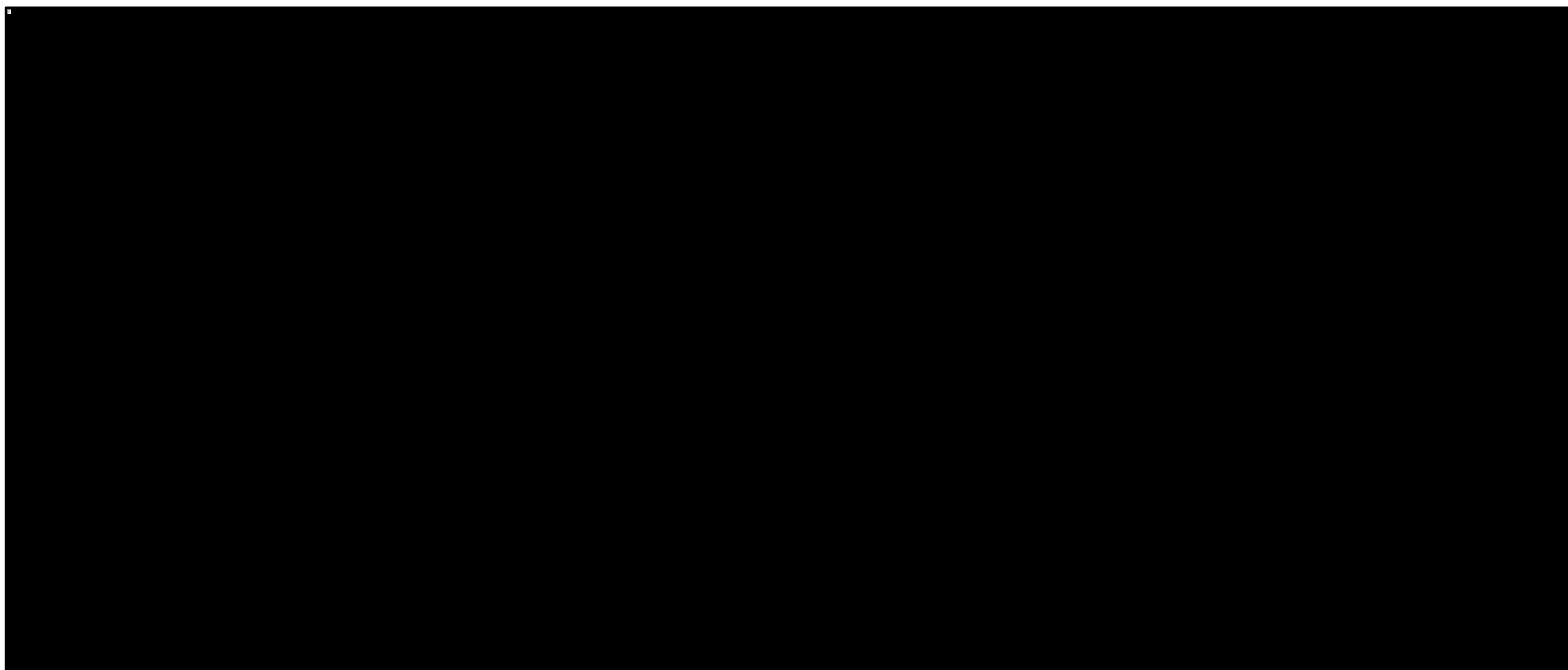
#### Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1 Wyniki dla wariantu ACEEE

#### 15.1.3.1.1 ACR20

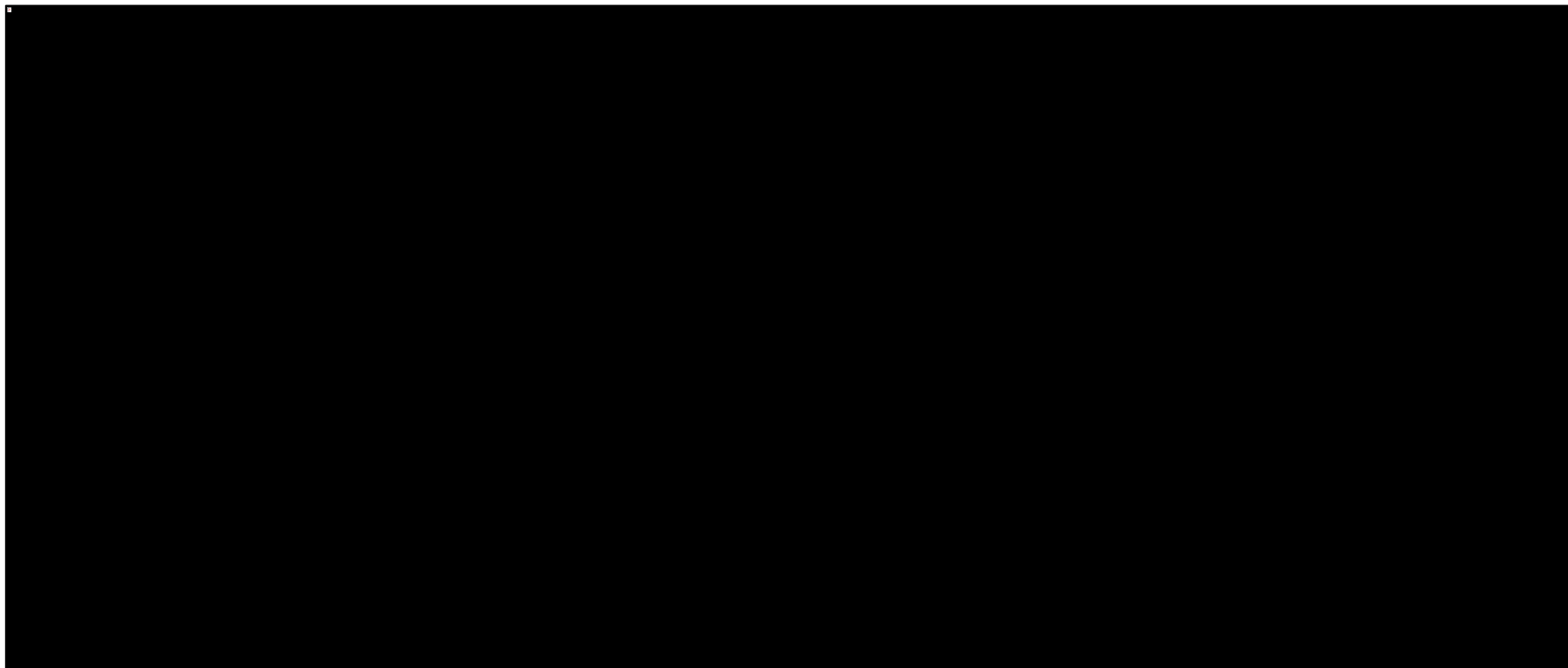
Wykres 248. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 249. Korzyść względną uzyskania ACR20, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

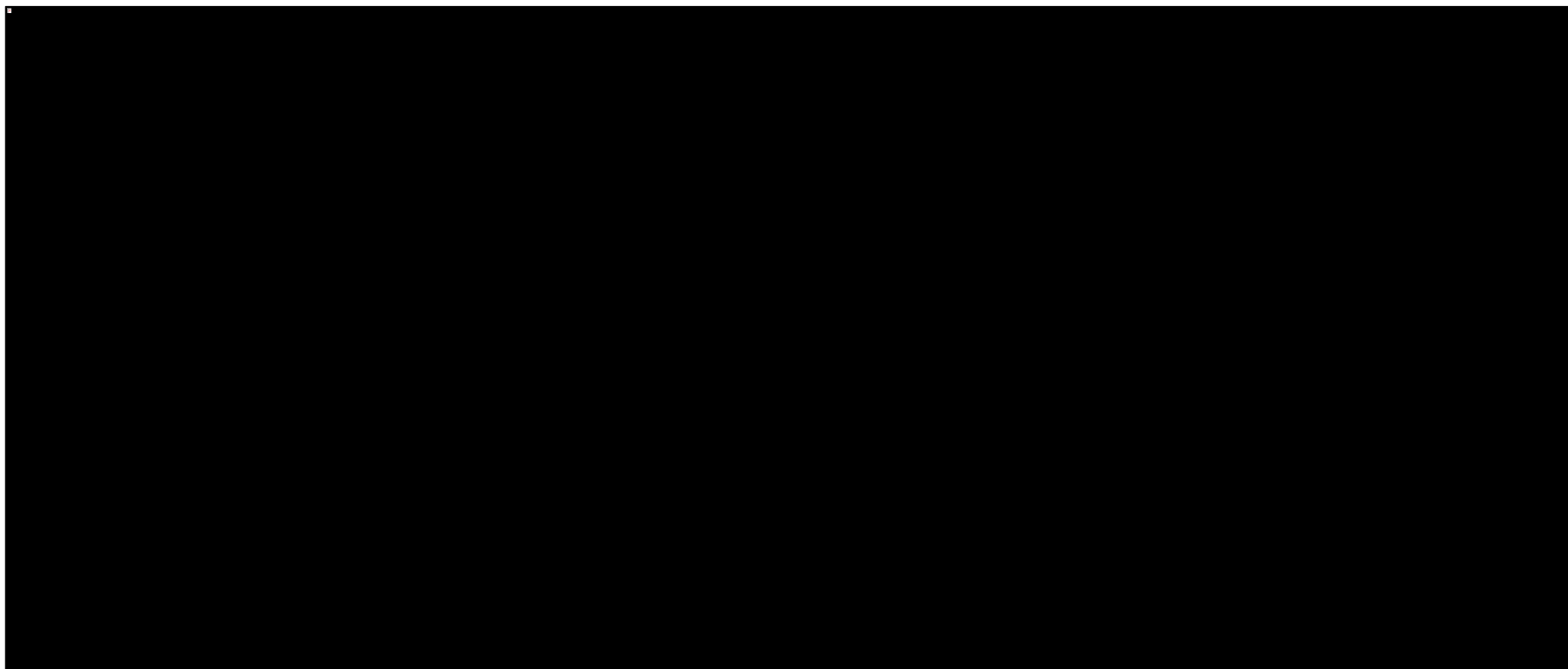


#### 15.1.3.1.2 ACR50

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

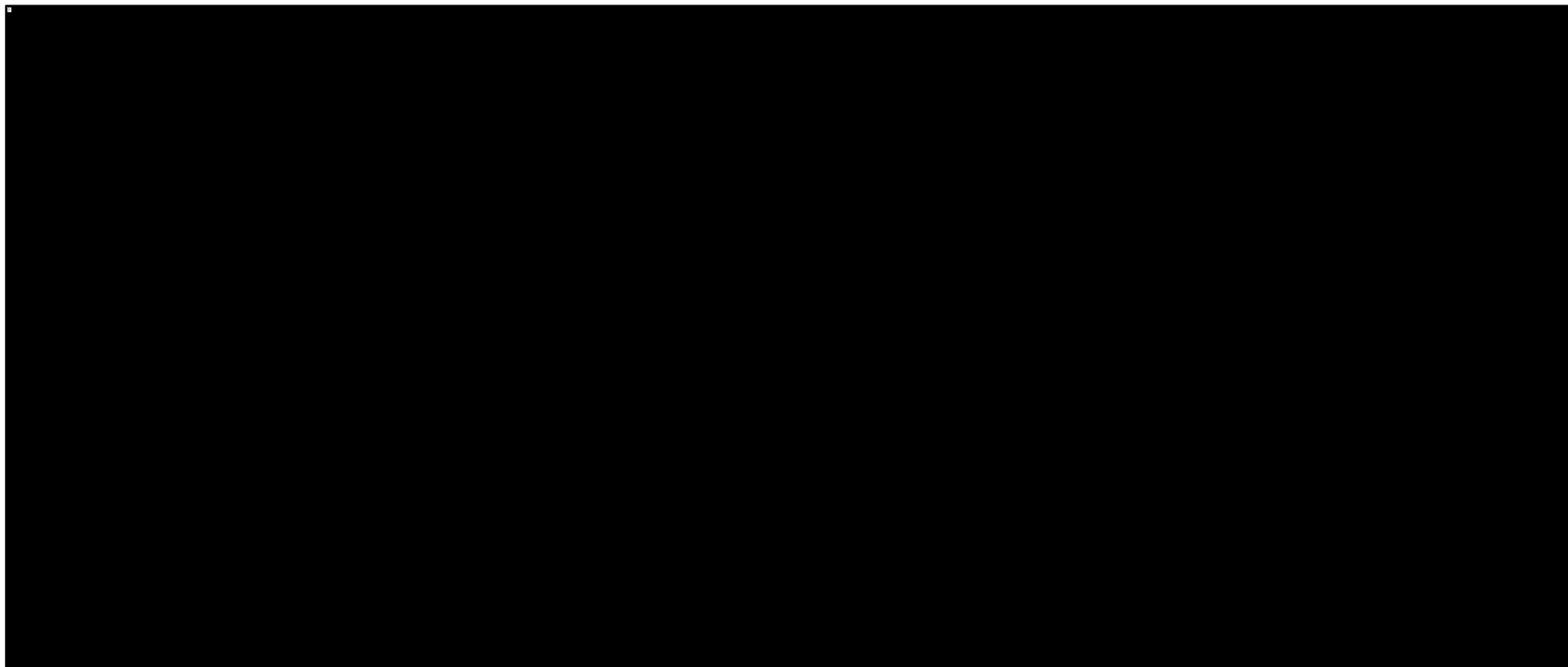
Wykres 250. Korzyść względną uzyskania ACR50, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 251. Korzyść względną uzyskania ACR50, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

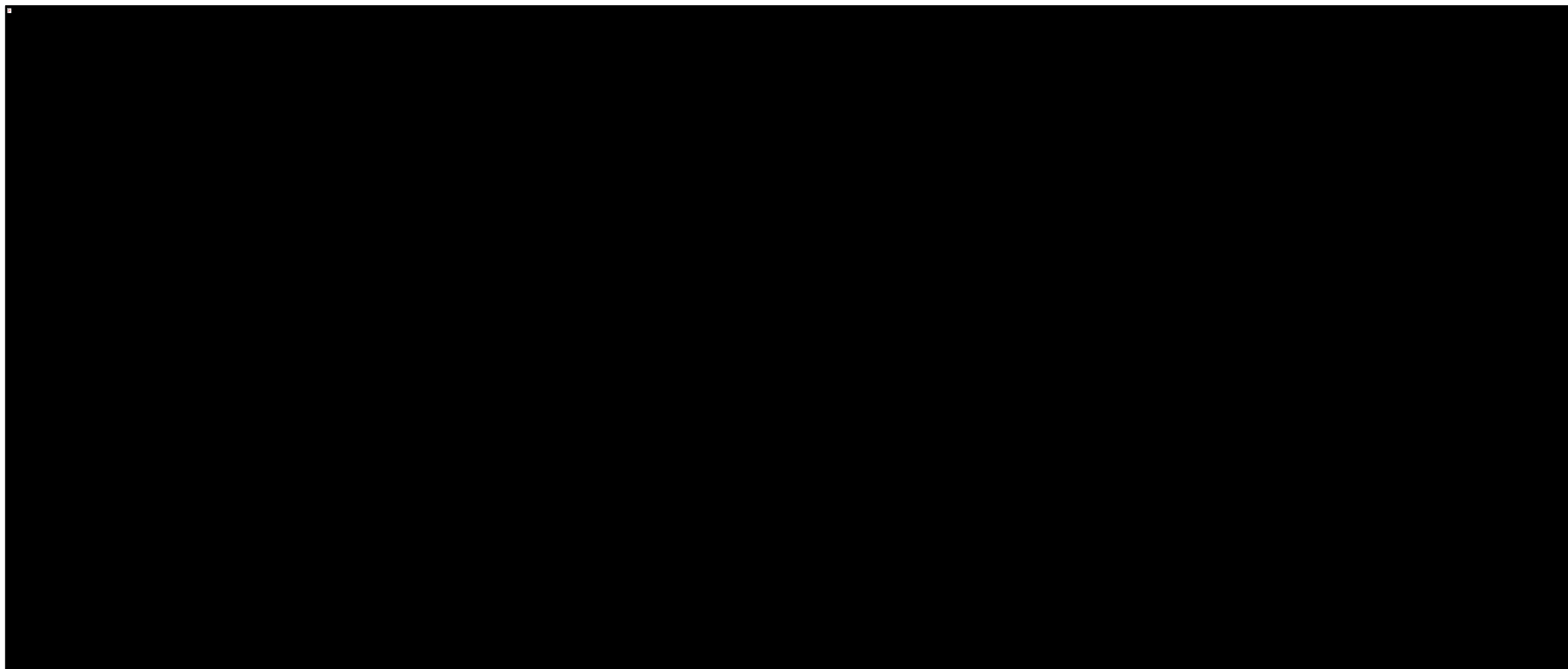


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1.3 ACR70

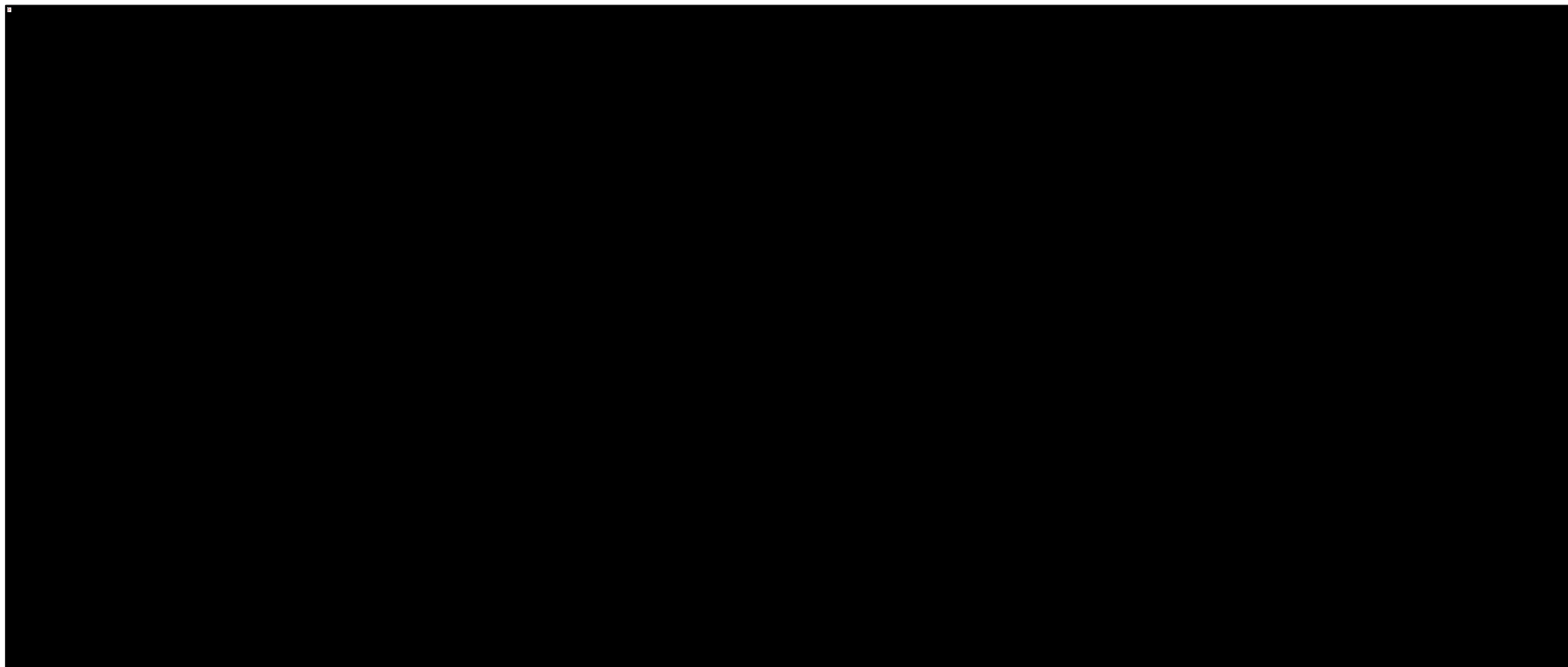
Wykres 252. Korzyść względną uzyskania ACR70, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 253. Korzyść względną uzyskania ACR70, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



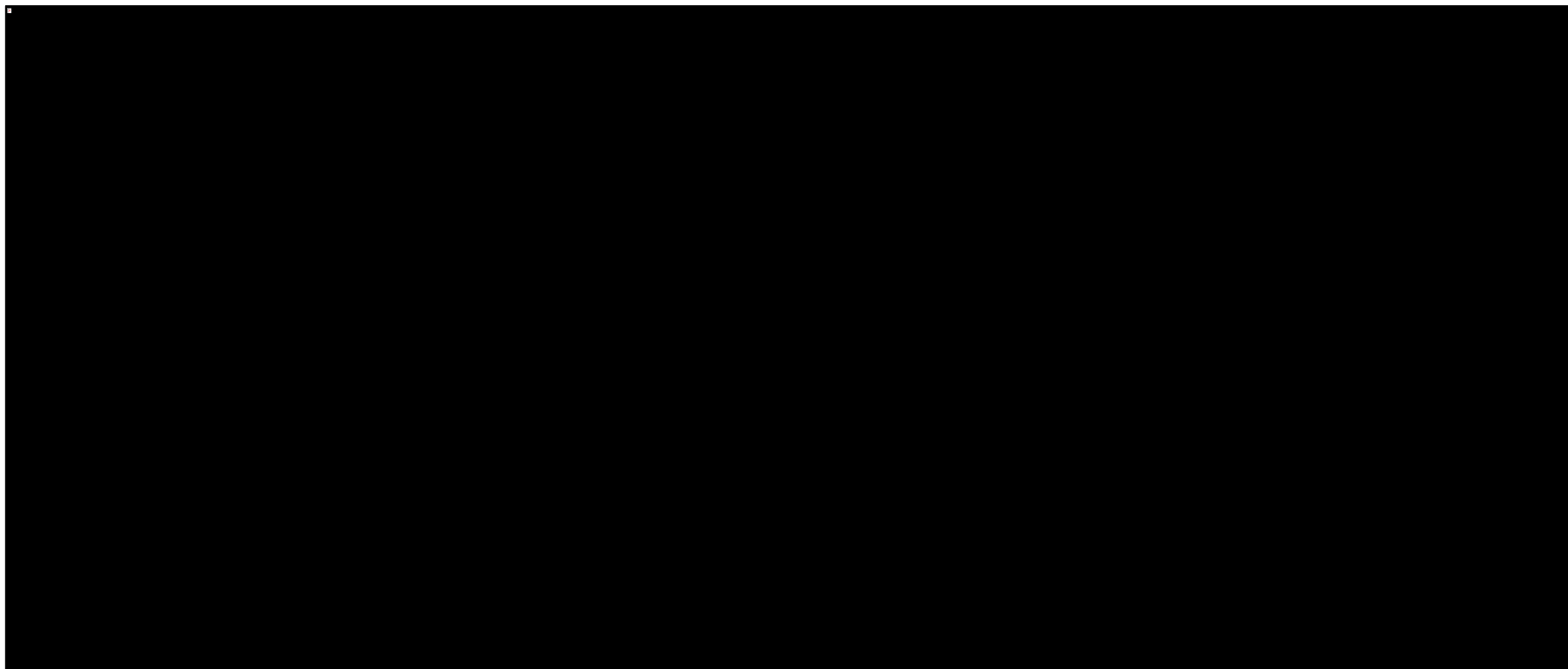
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



#### 15.1.3.1.4 PASI75

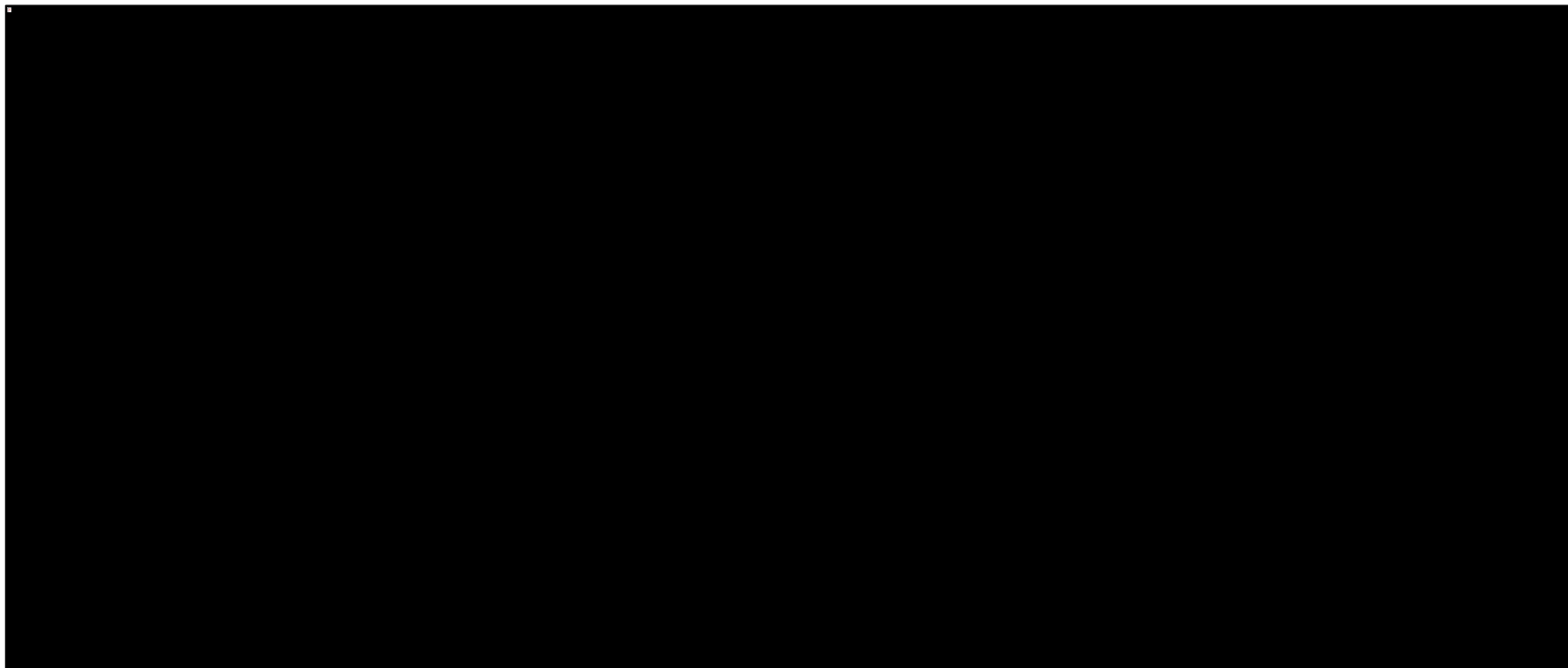
Wykres 254. Korzyść względną uzyskania PASI75, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 255. Korzyść względna uzyskania PASI75, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

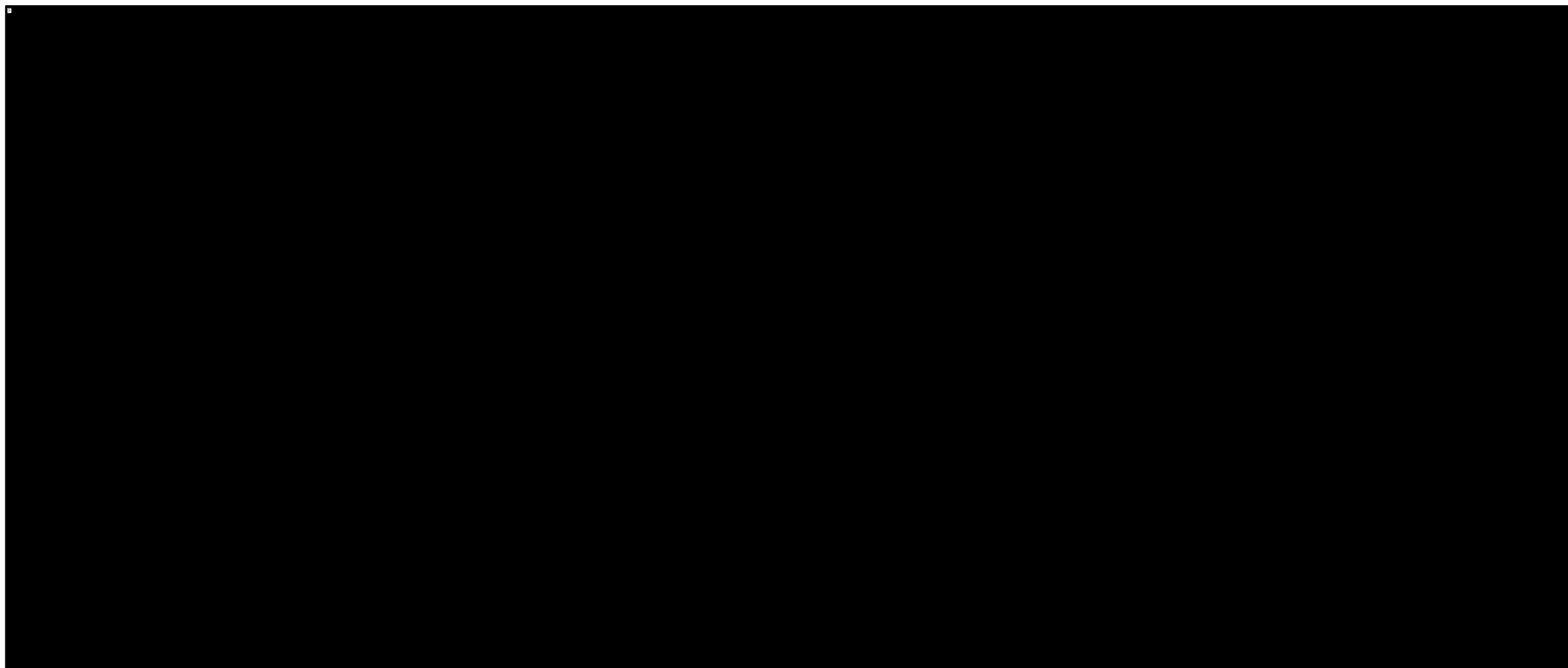


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1.5 PASI90

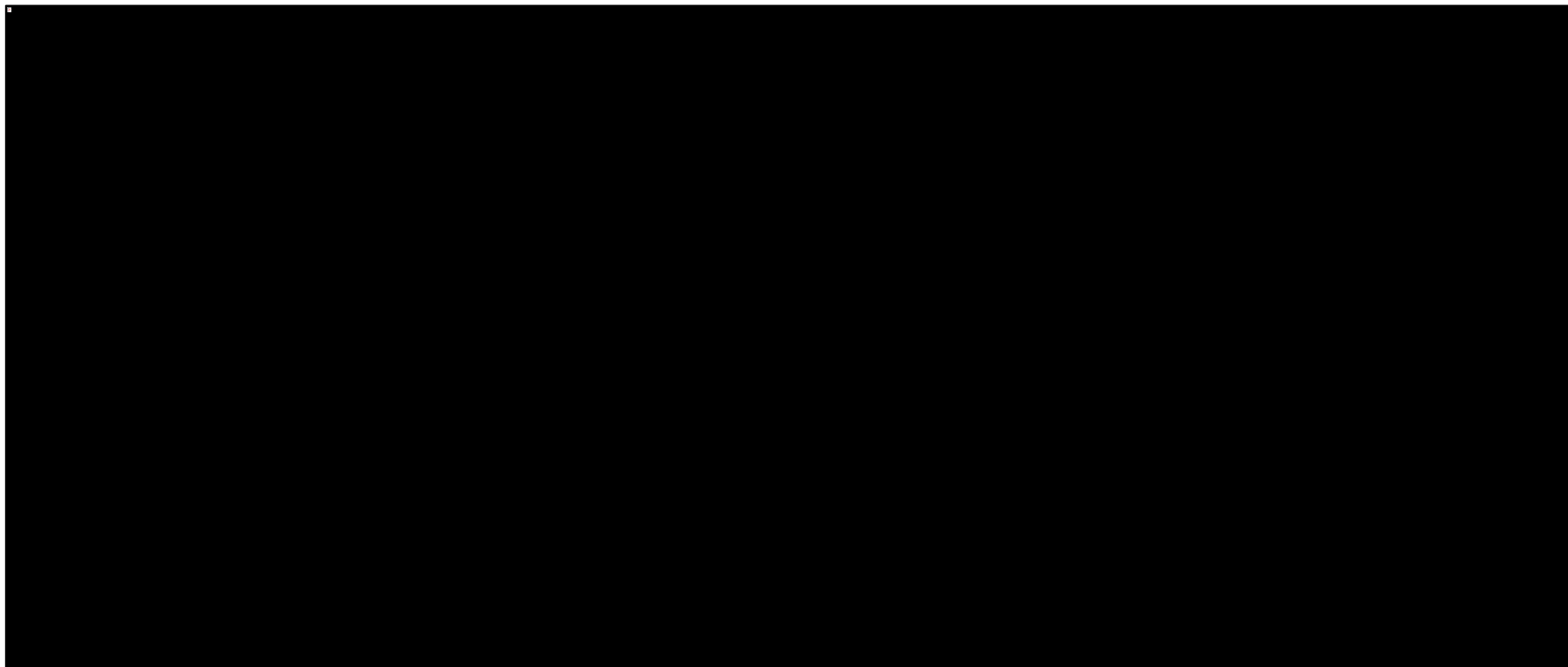
Wykres 256. Korzyść względną uzyskania PASI90, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 257. Korzyść względną uzyskania PASI90, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

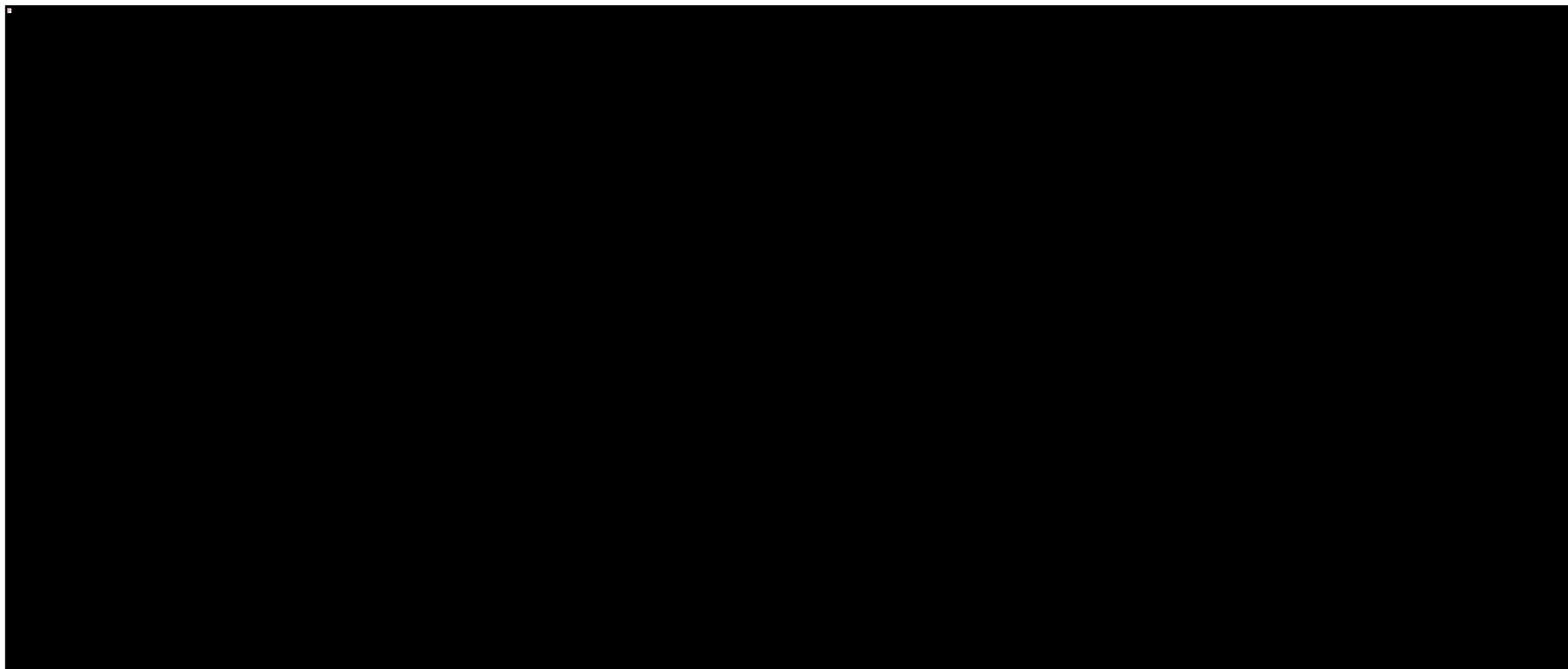


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1.6 PASI100

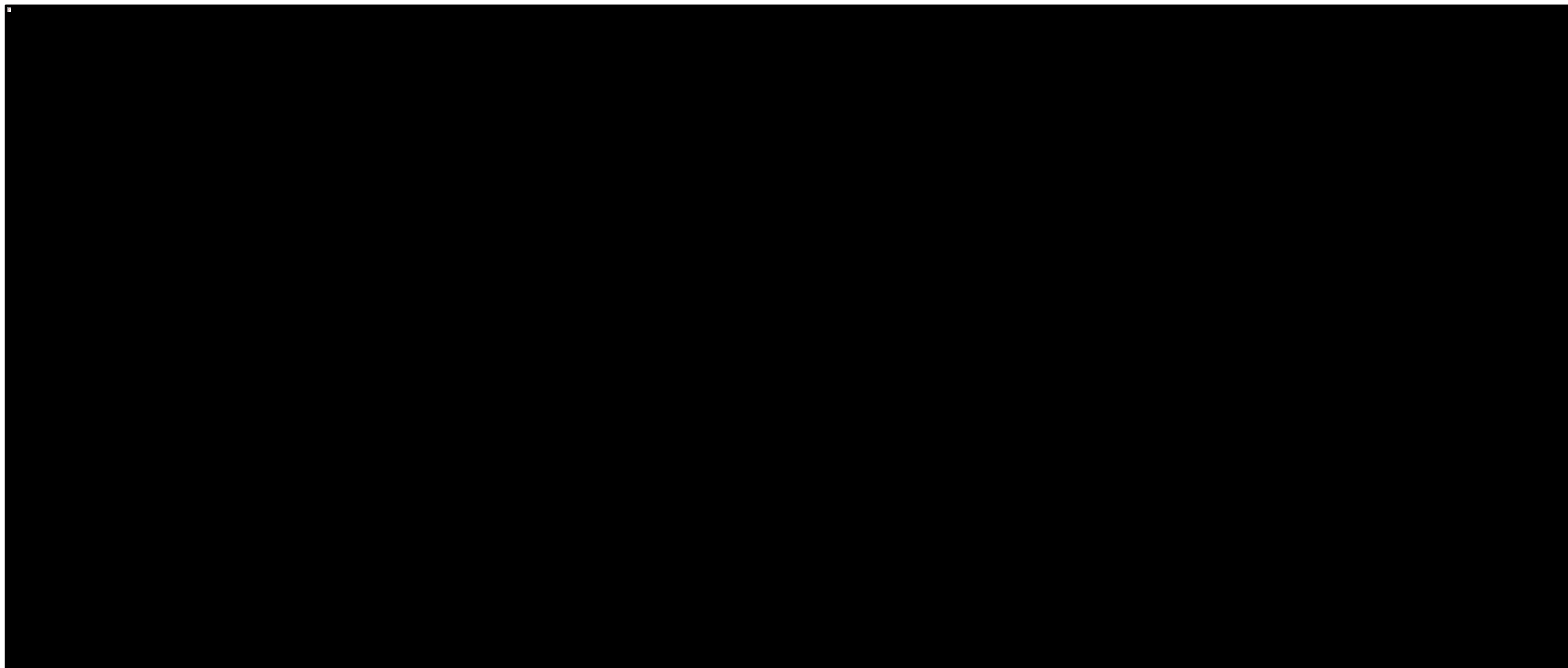
Wykres 258. Korzyść względną uzyskania PASI100, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 259. Korzyść względną uzyskania PASI100, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

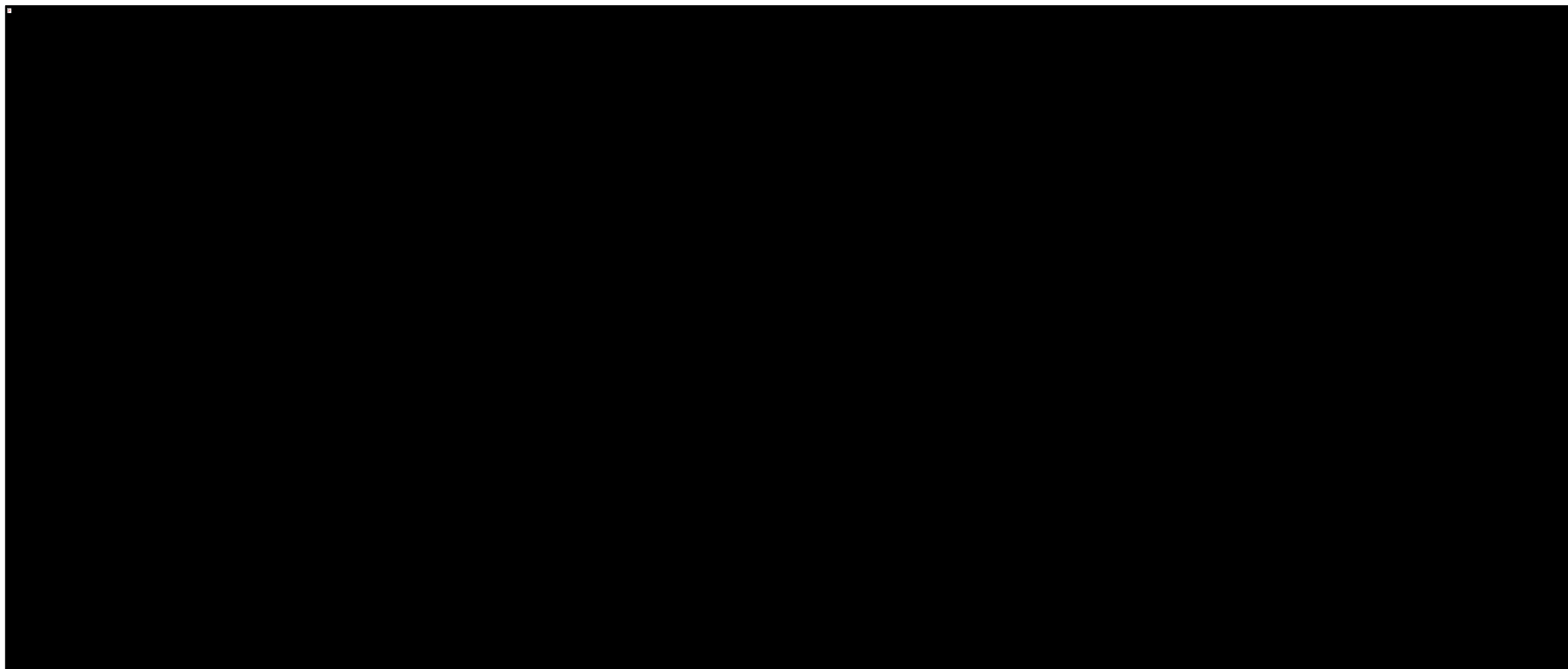


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1.7 PsARC

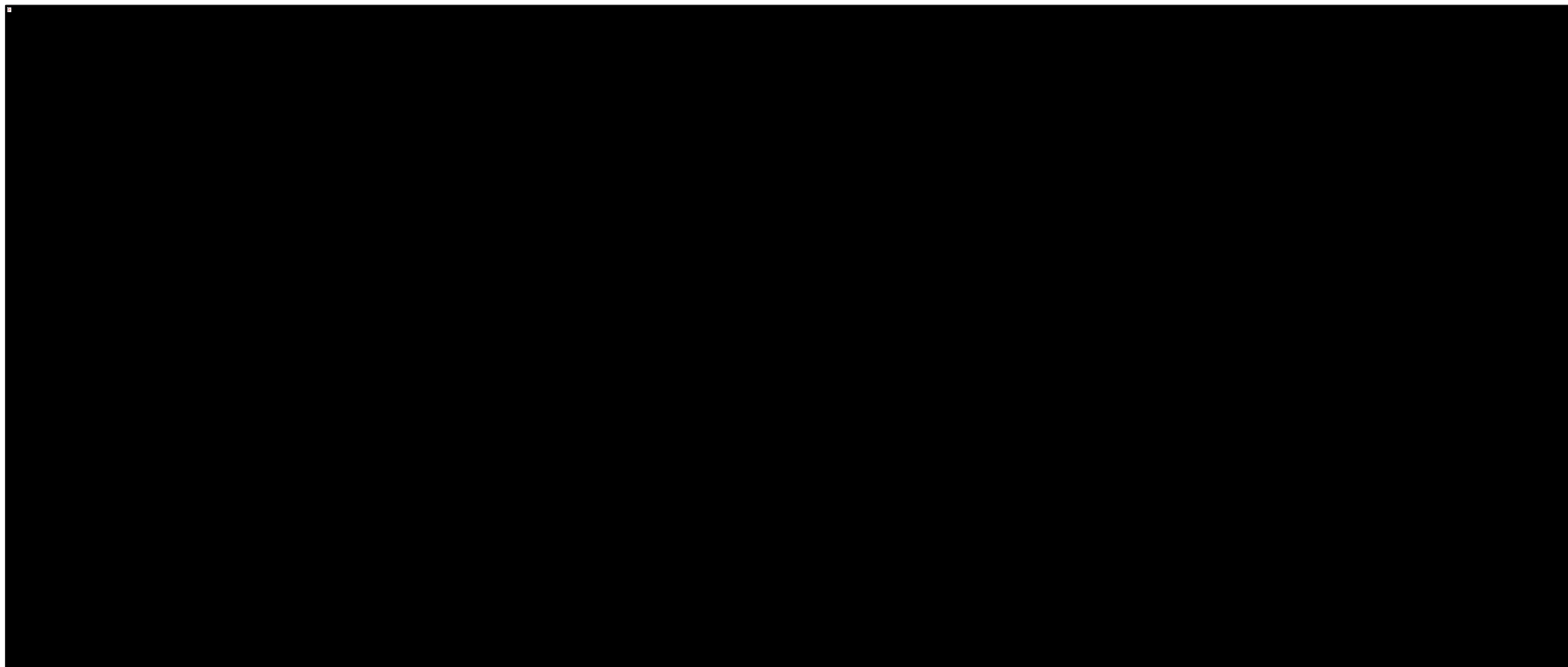
Wykres 260. Korzyść względną uzyskania PsARC, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 261. Korzyść względną uzyskania PsARC, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

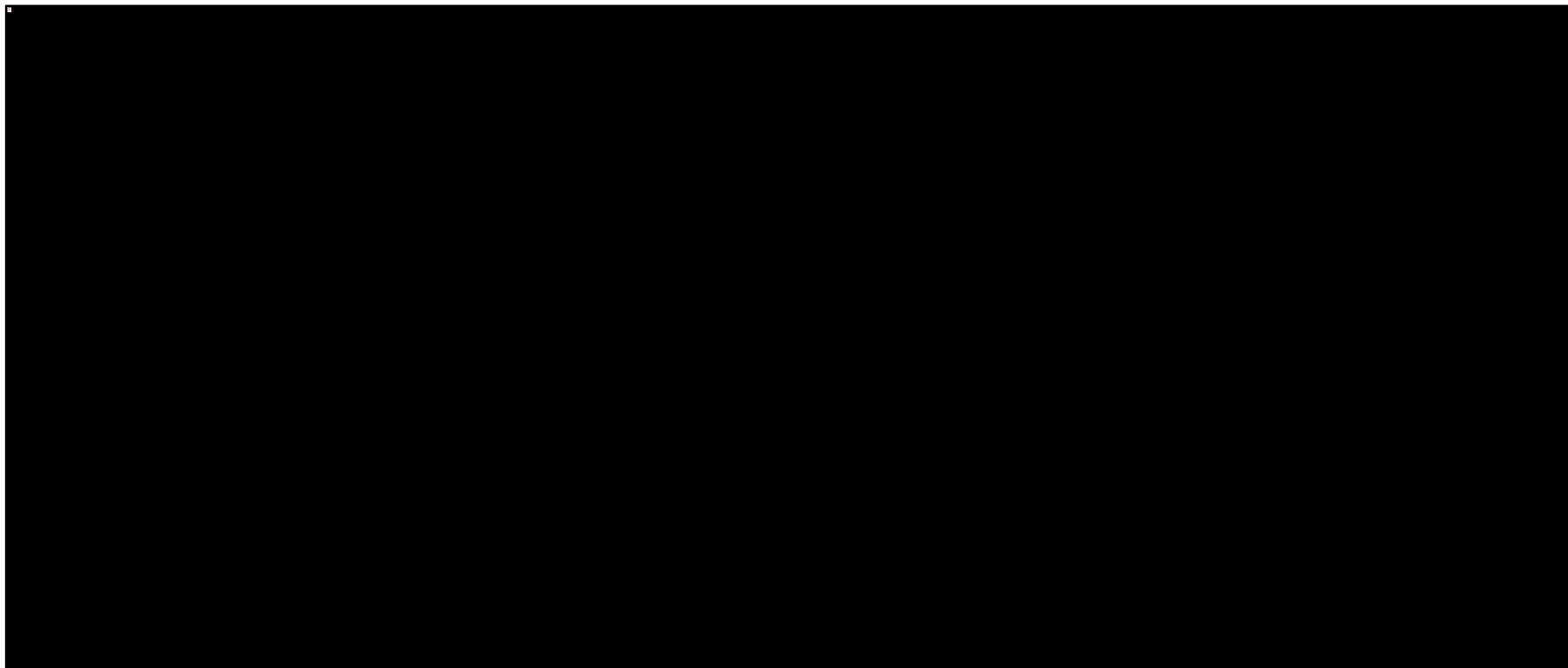


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Wykres 262. Korzyść względną uzyskania PsARC, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).

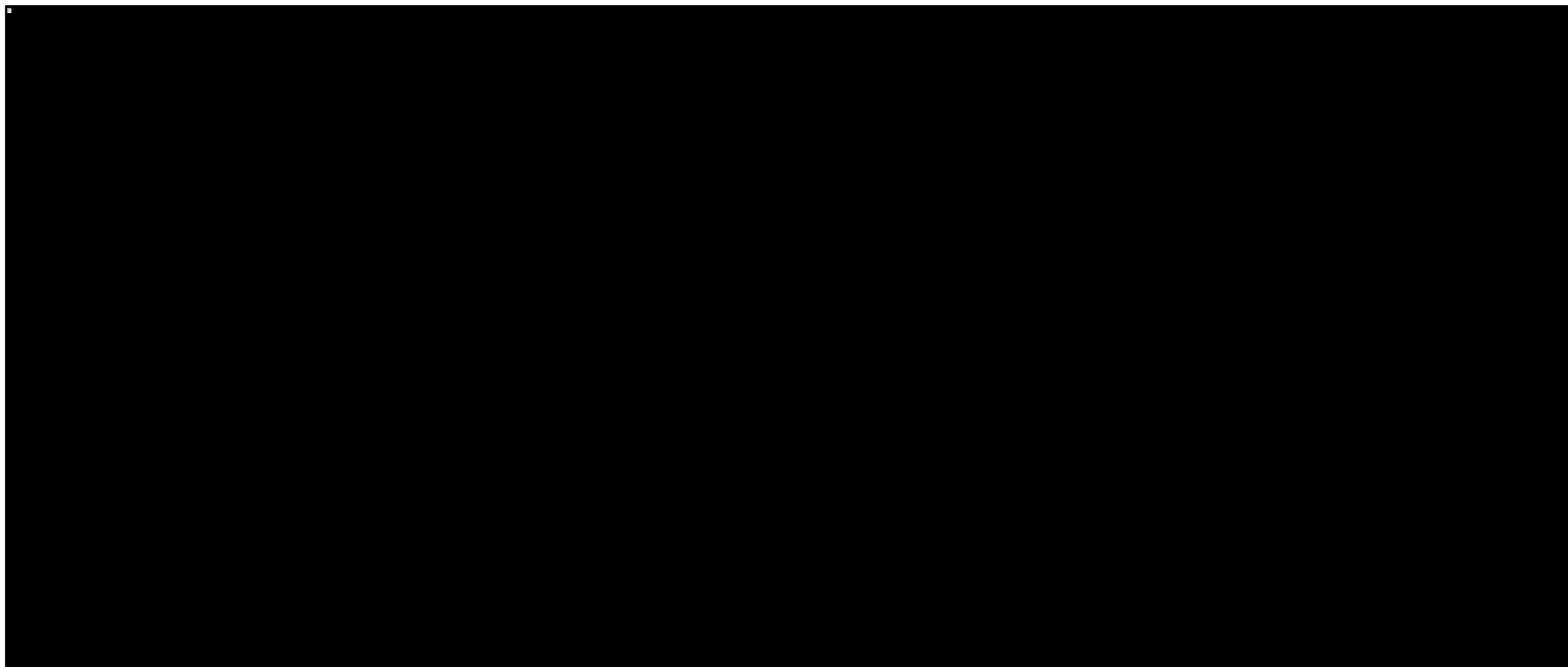


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.1.8 HAQ-DI

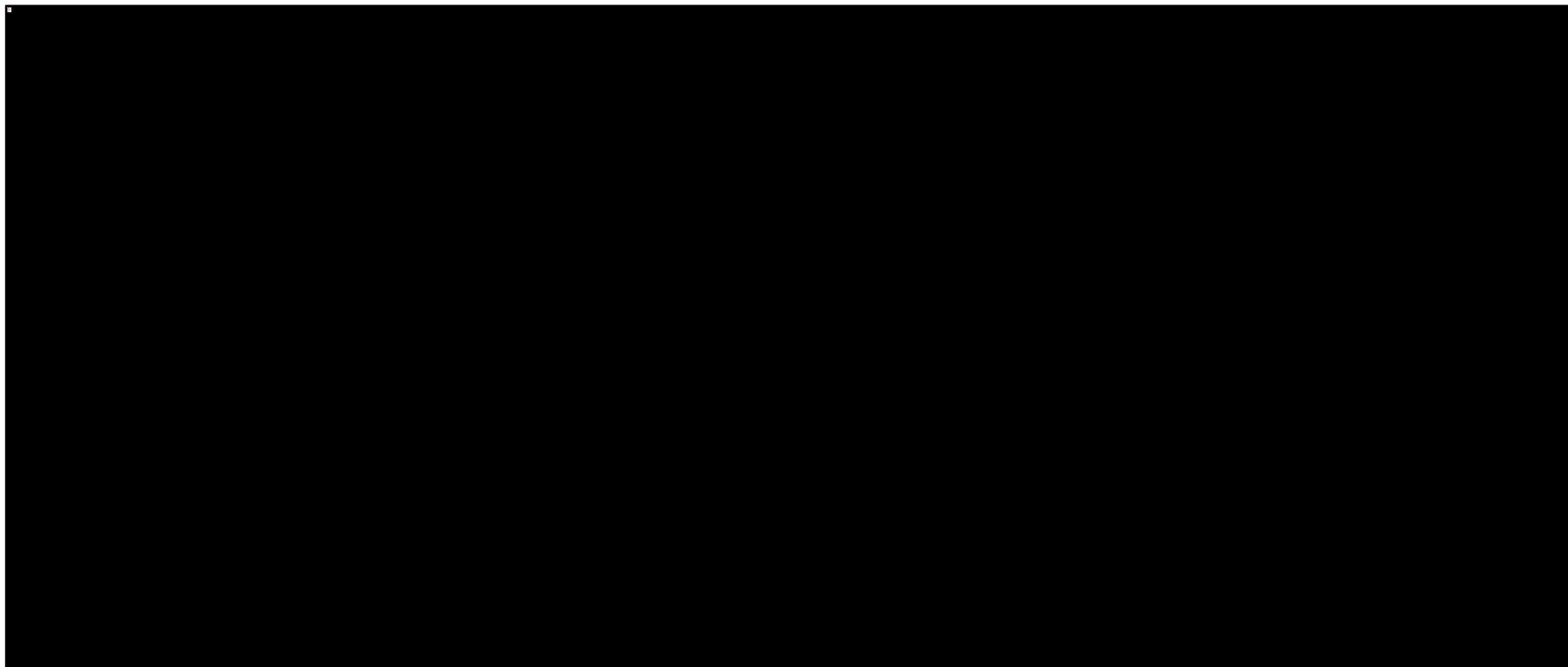
Wykres 263. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

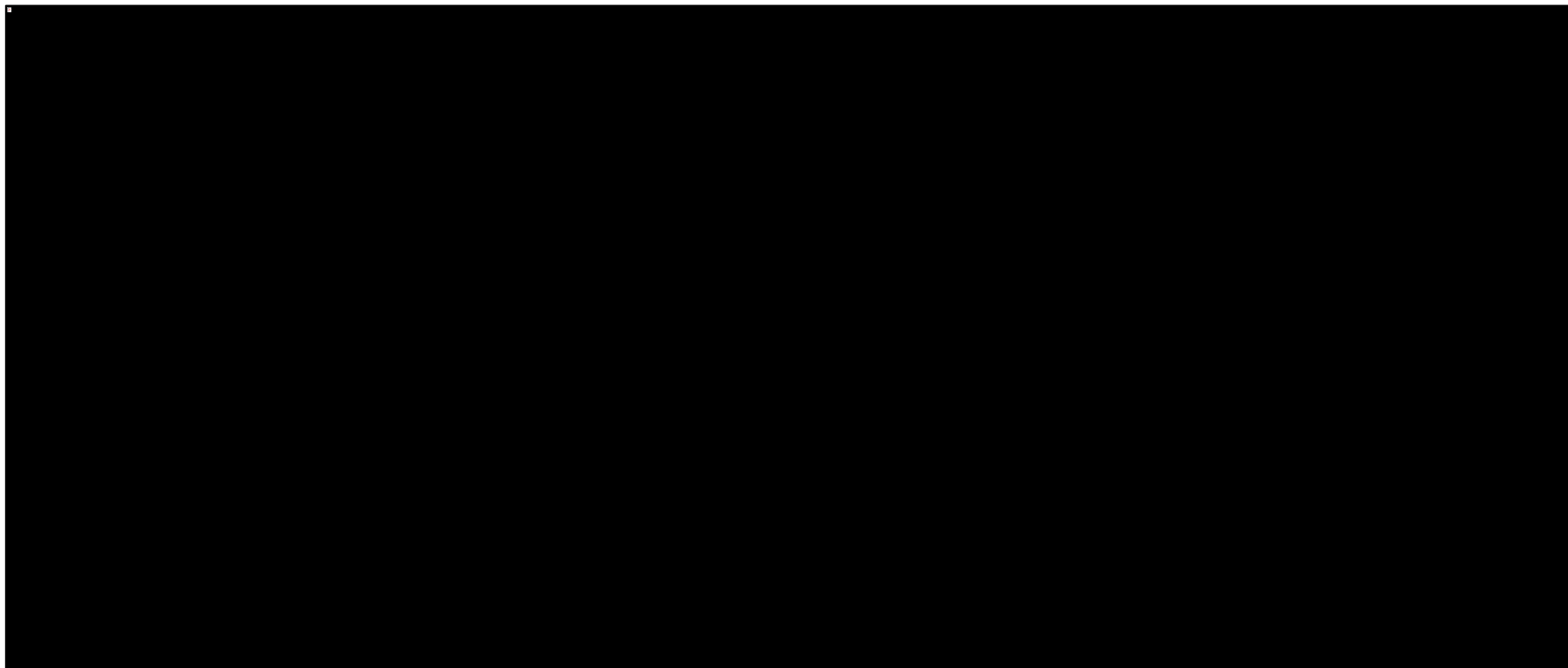
Wykres 264. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów losowych (*random*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (meta regresja).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 265. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).



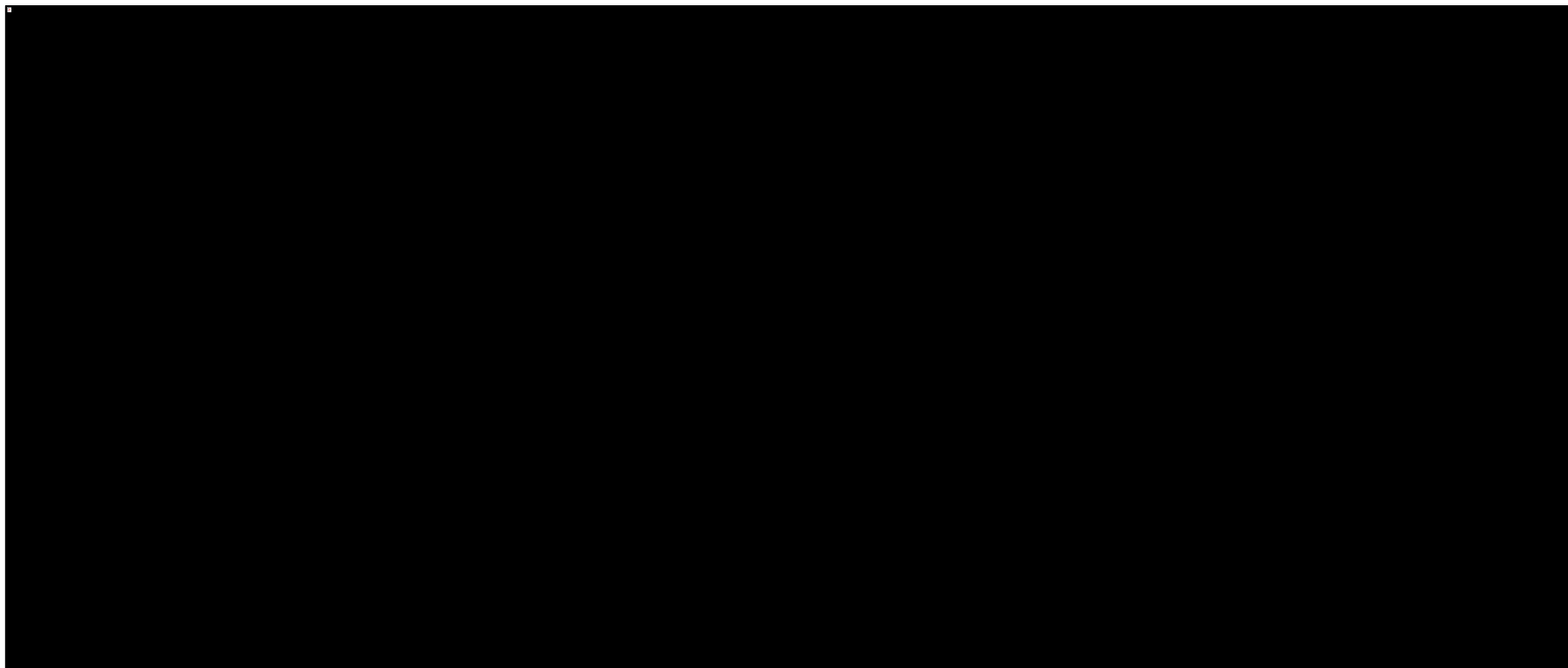
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2 Wyniki dla wariantu bez ACEEE

#### 15.1.3.2.1 ACR20

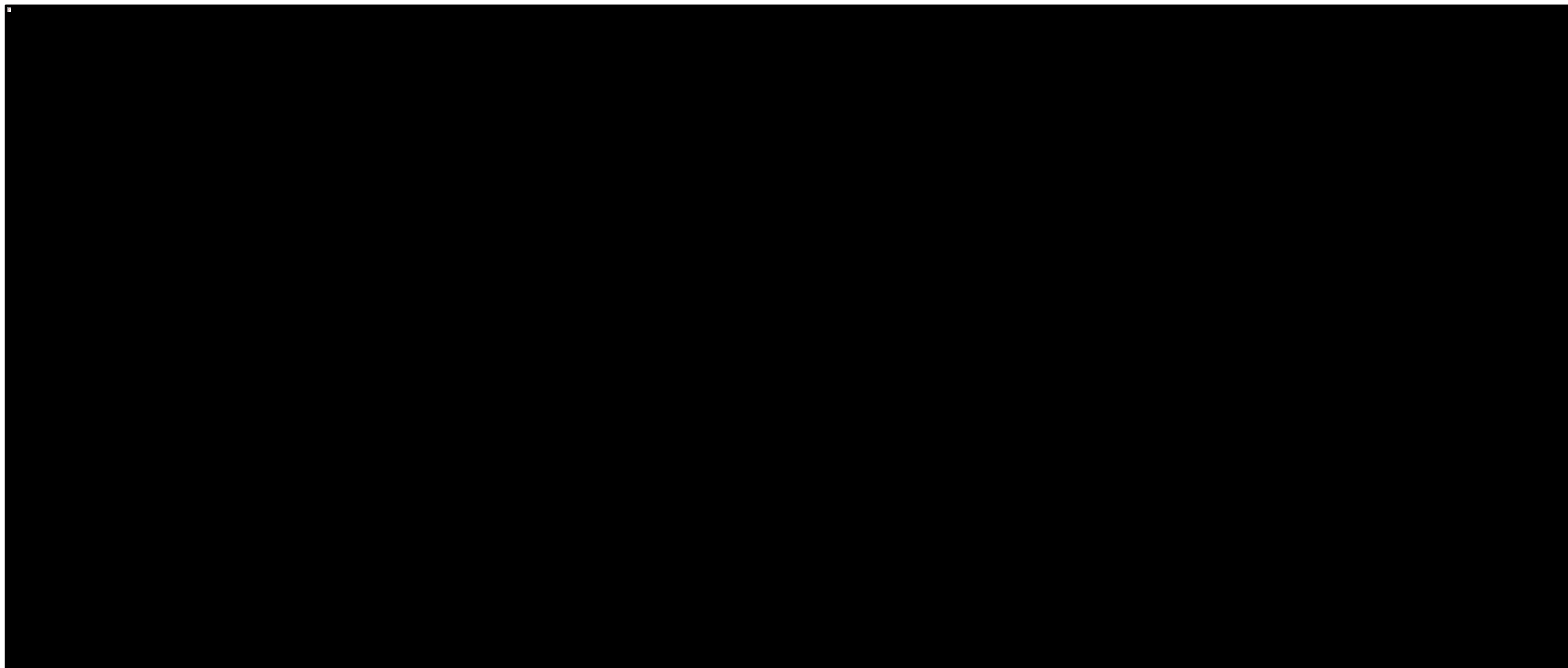
Wykres 266. Korzyść względną uzyskania ACR20, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 267. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

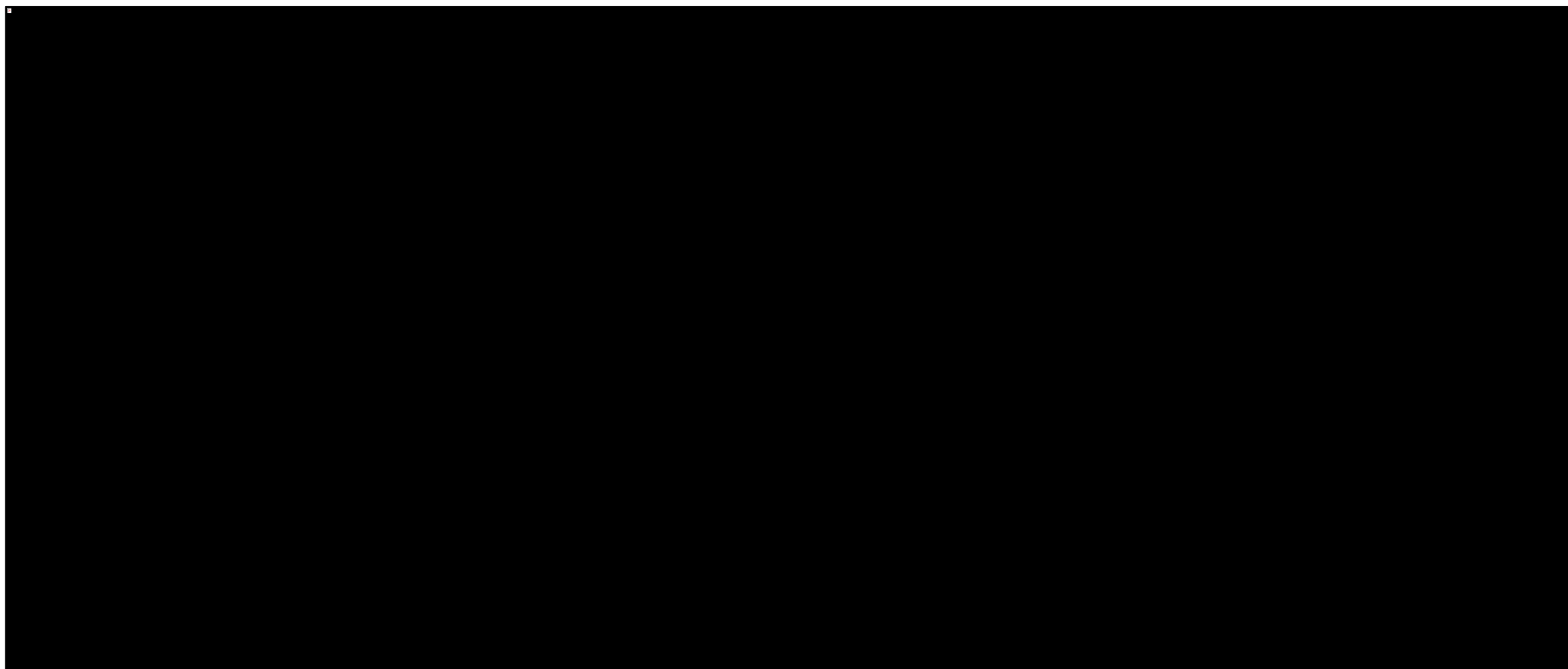


#### 15.1.3.2.2 ACR50

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

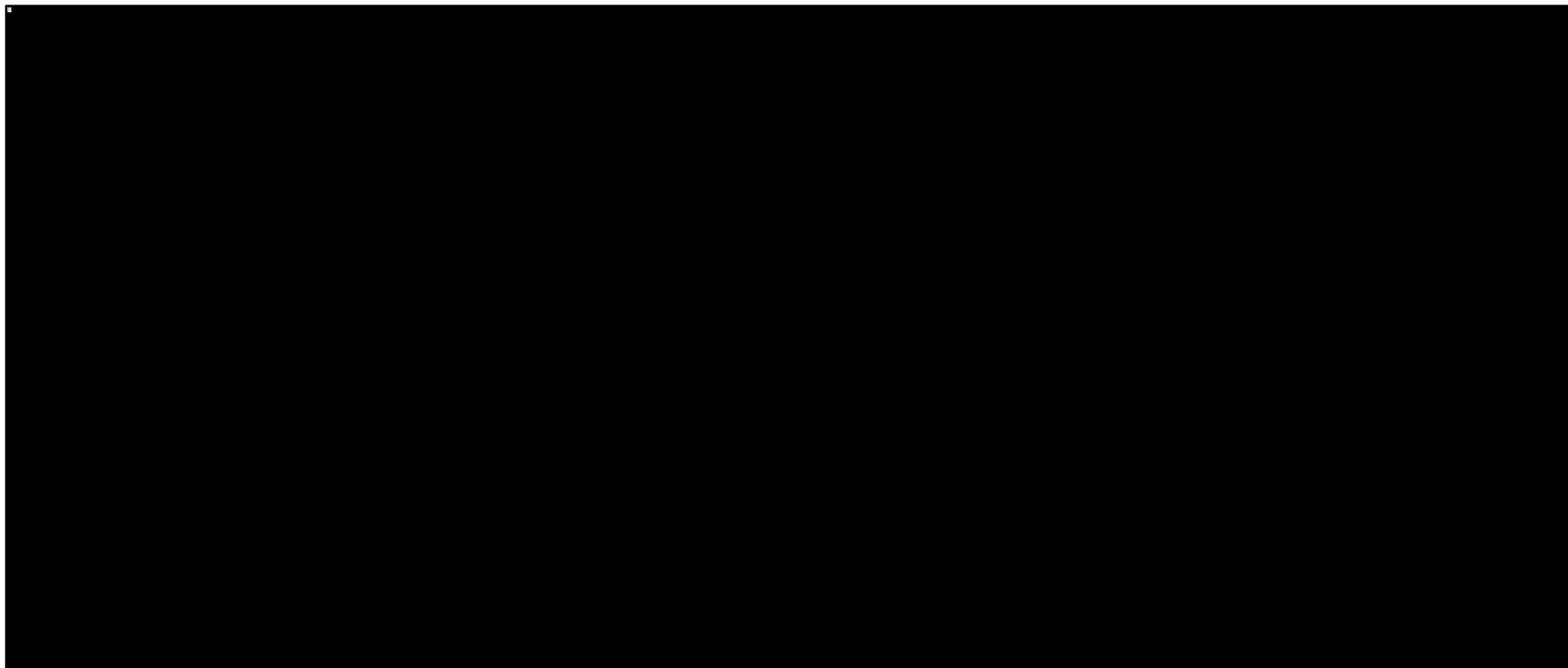
Wykres 268. Korzyść względną uzyskania ACR50, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 269. Korzyść względną uzyskania ACR50, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



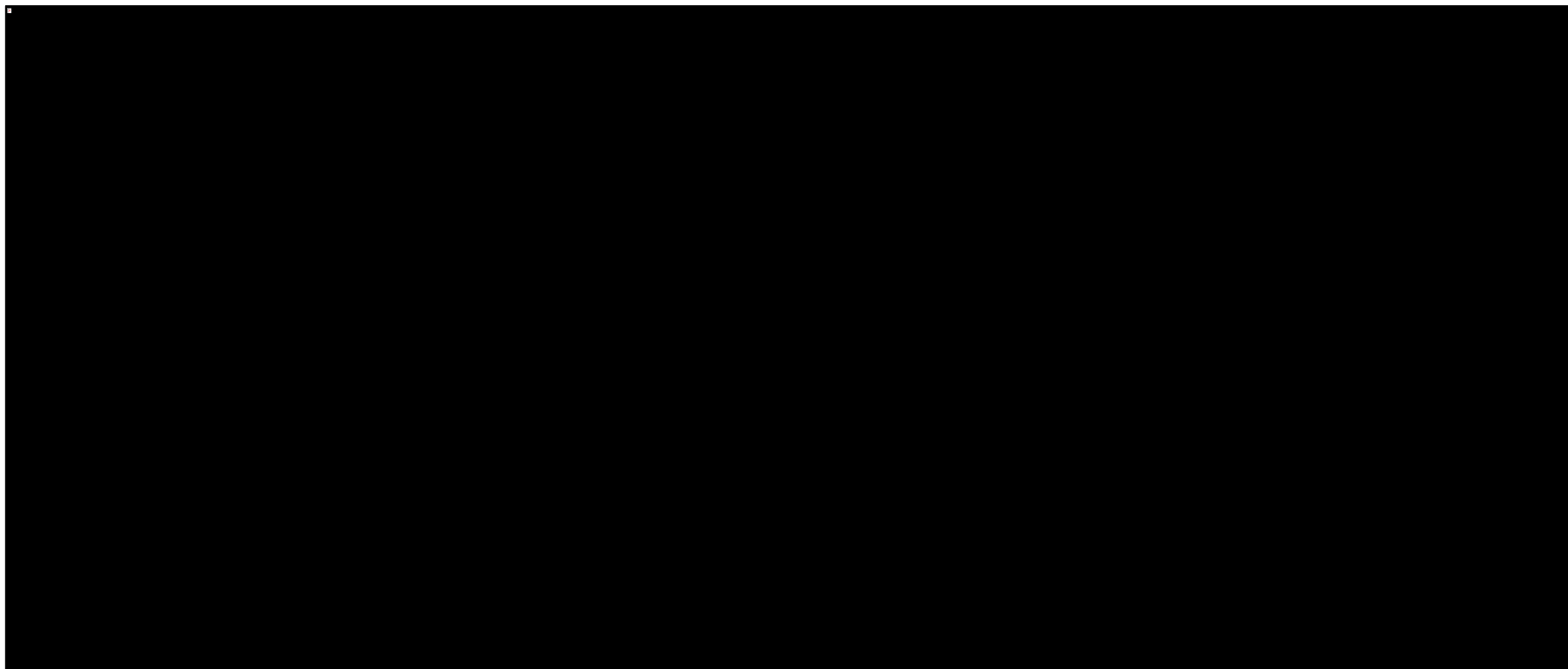
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 15.1.3.2.3 ACR70

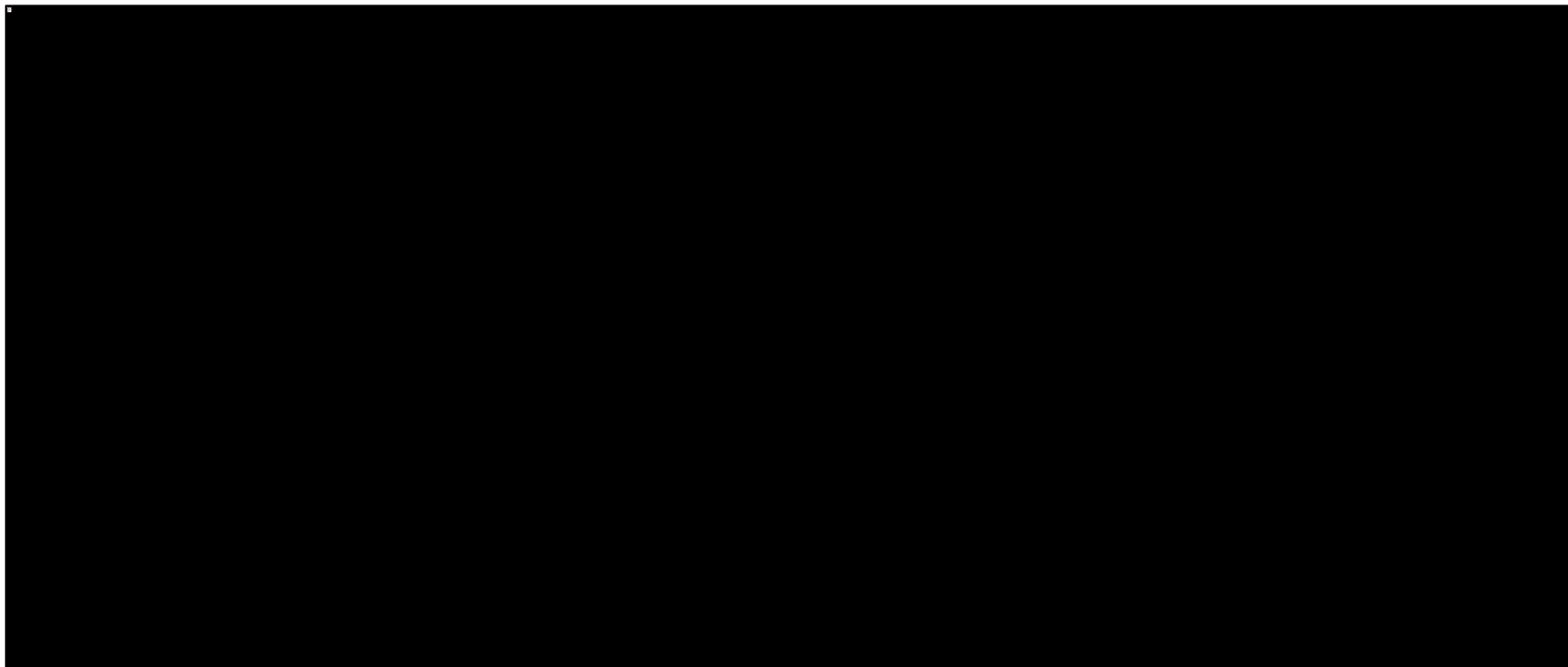
Wykres 270. Korzyść względną uzyskania ACR70, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 271. Korzyść względną uzyskania ACR70, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

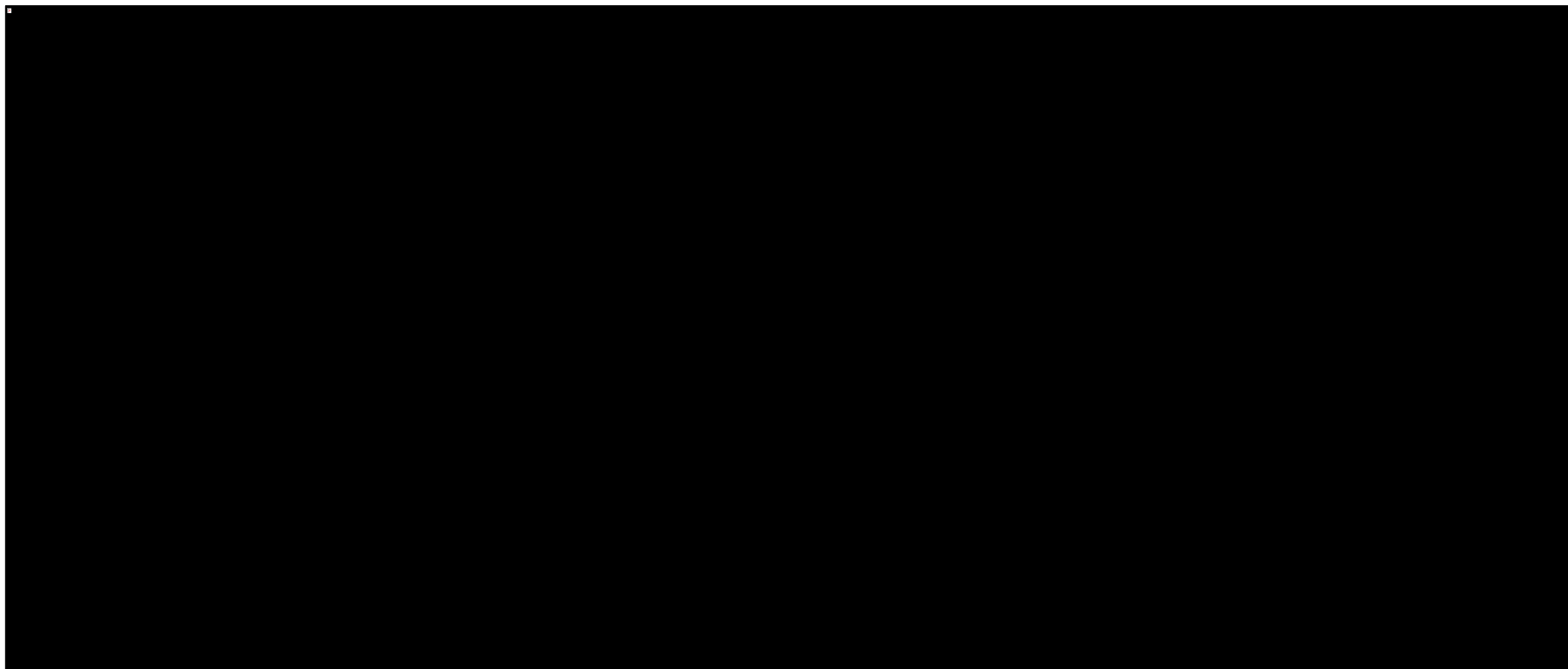


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

#### 15.1.3.2.4 PASI75

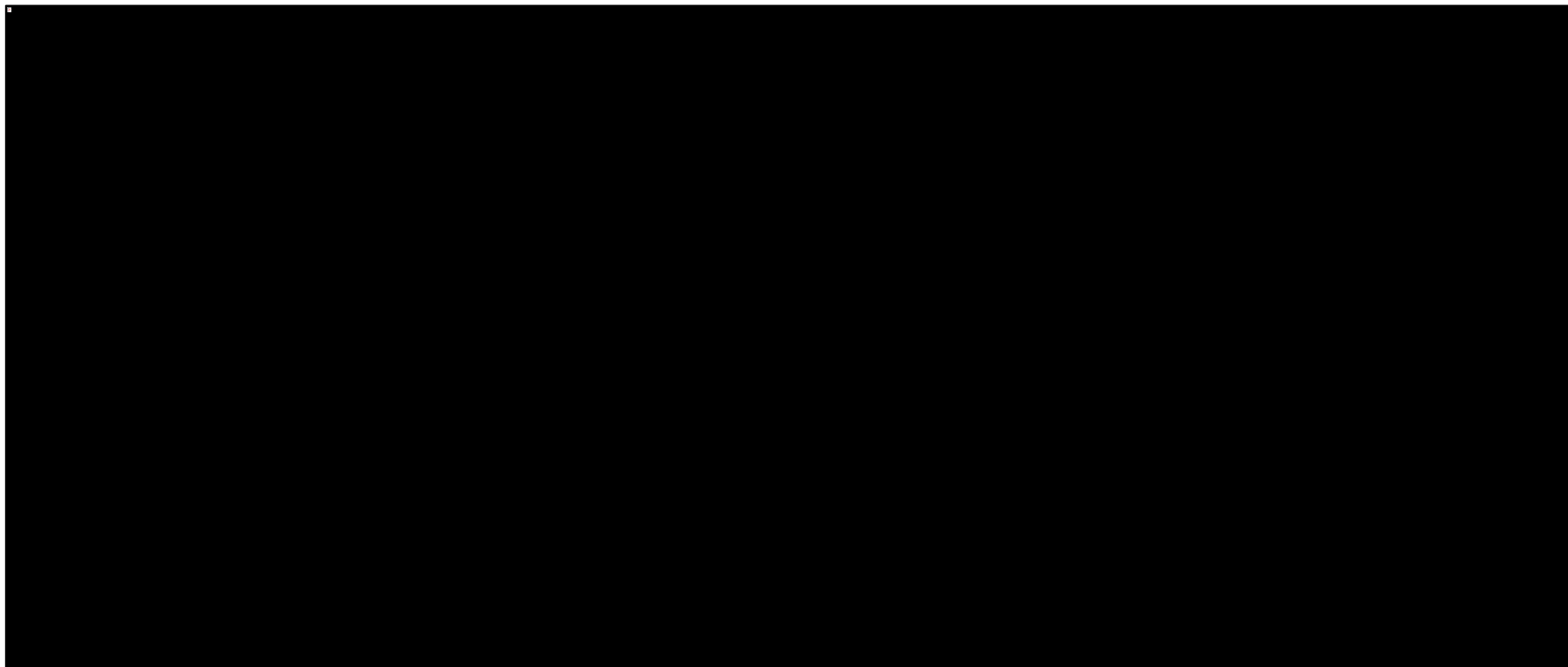
Wykres 272. Korzyść względną uzyskania PASI75, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 273. Korzyść względną uzyskania PASI75, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

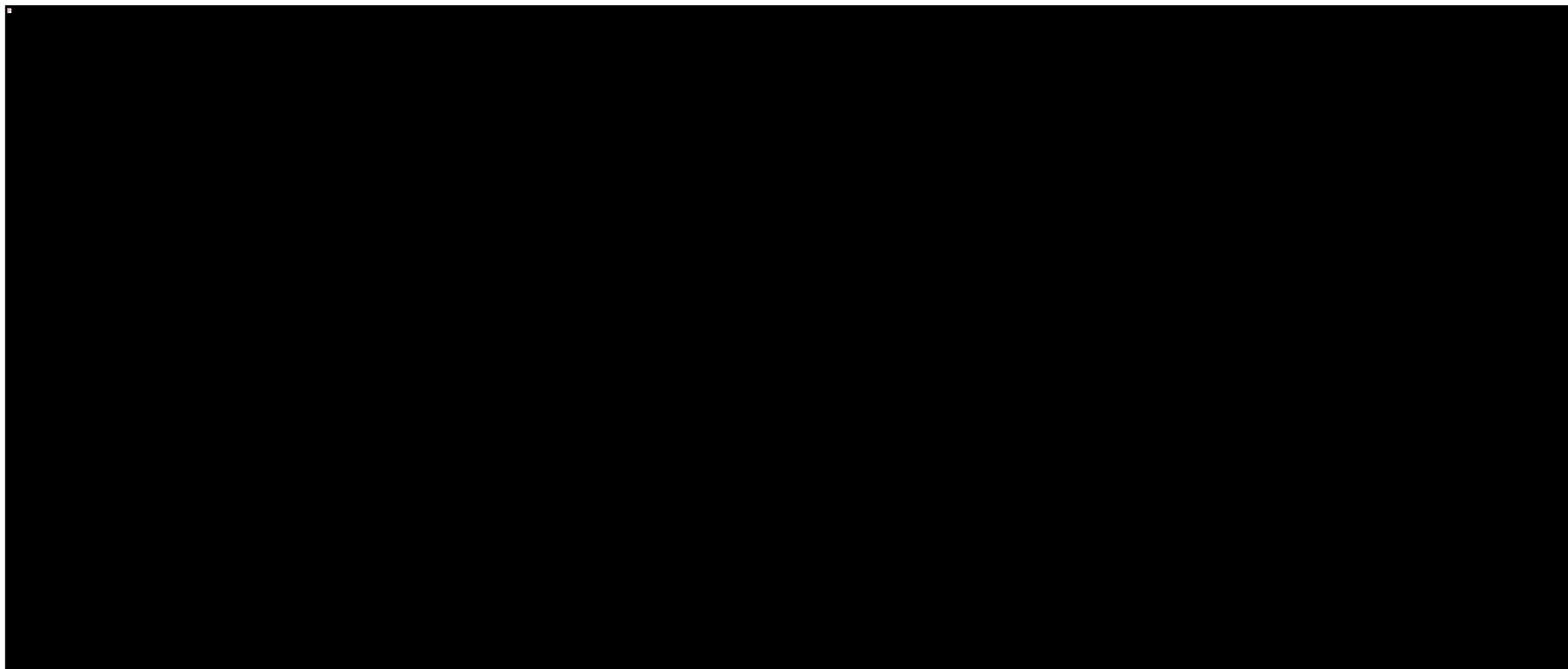


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2.5 PASI90

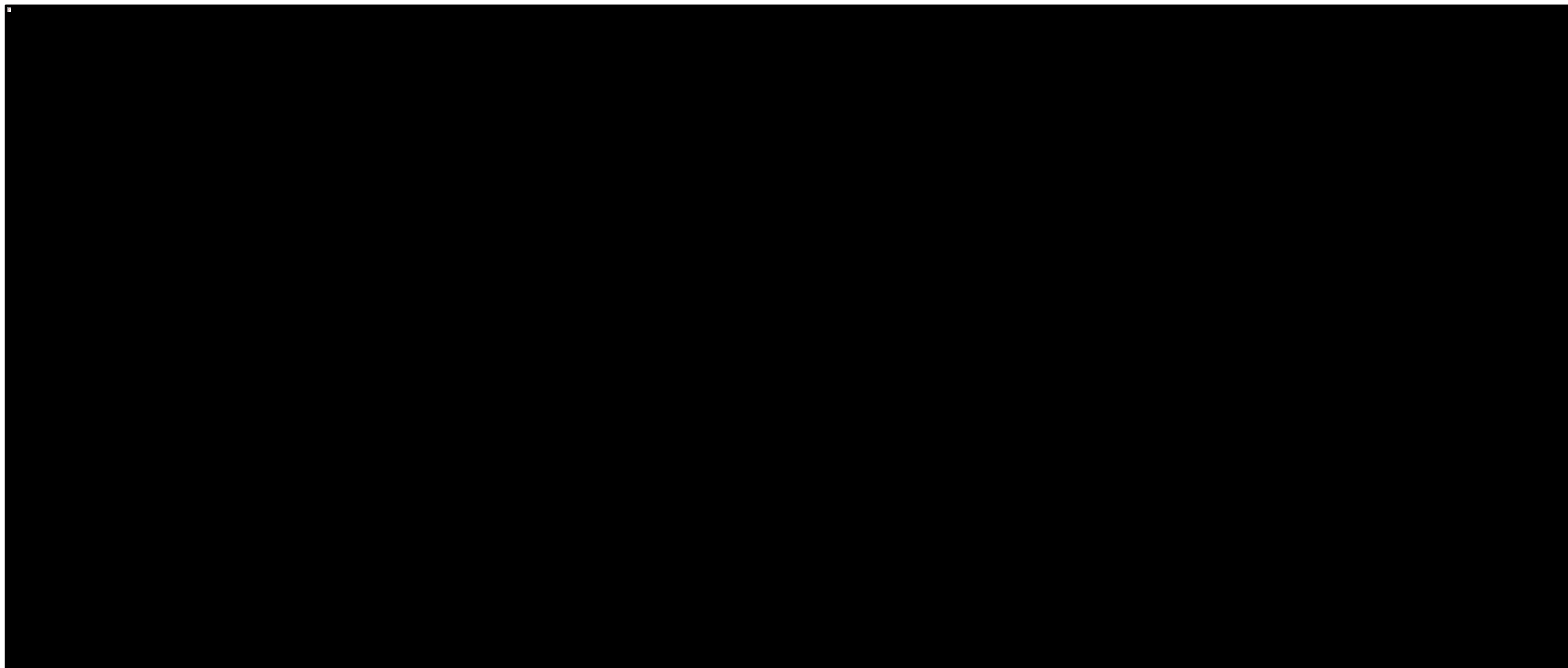
Wykres 274. Korzyść względną uzyskania PASI90, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 275. Korzyść względna uzyskania PASI90, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

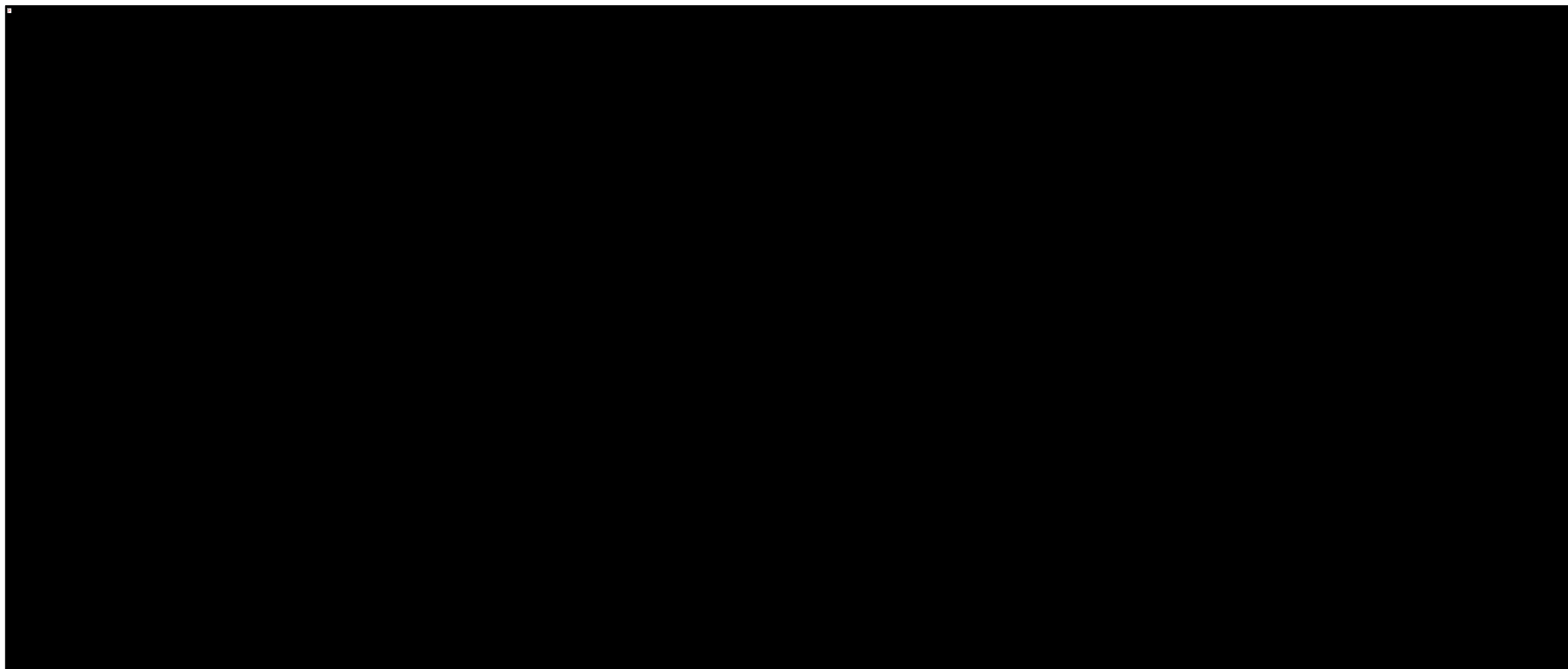


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2.6 PASI100

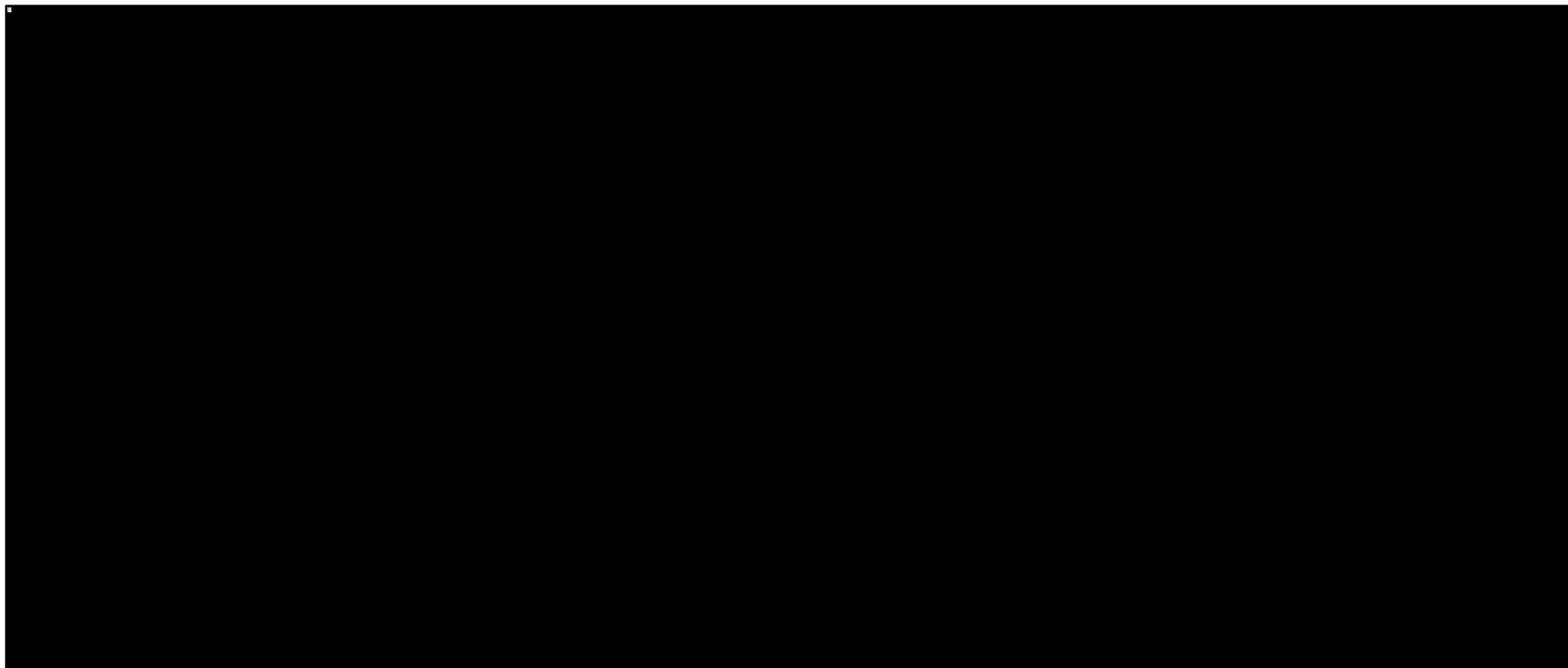
Wykres 276. Korzyść względną uzyskania PASI100, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 277. Korzyść względną uzyskania PASI100, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



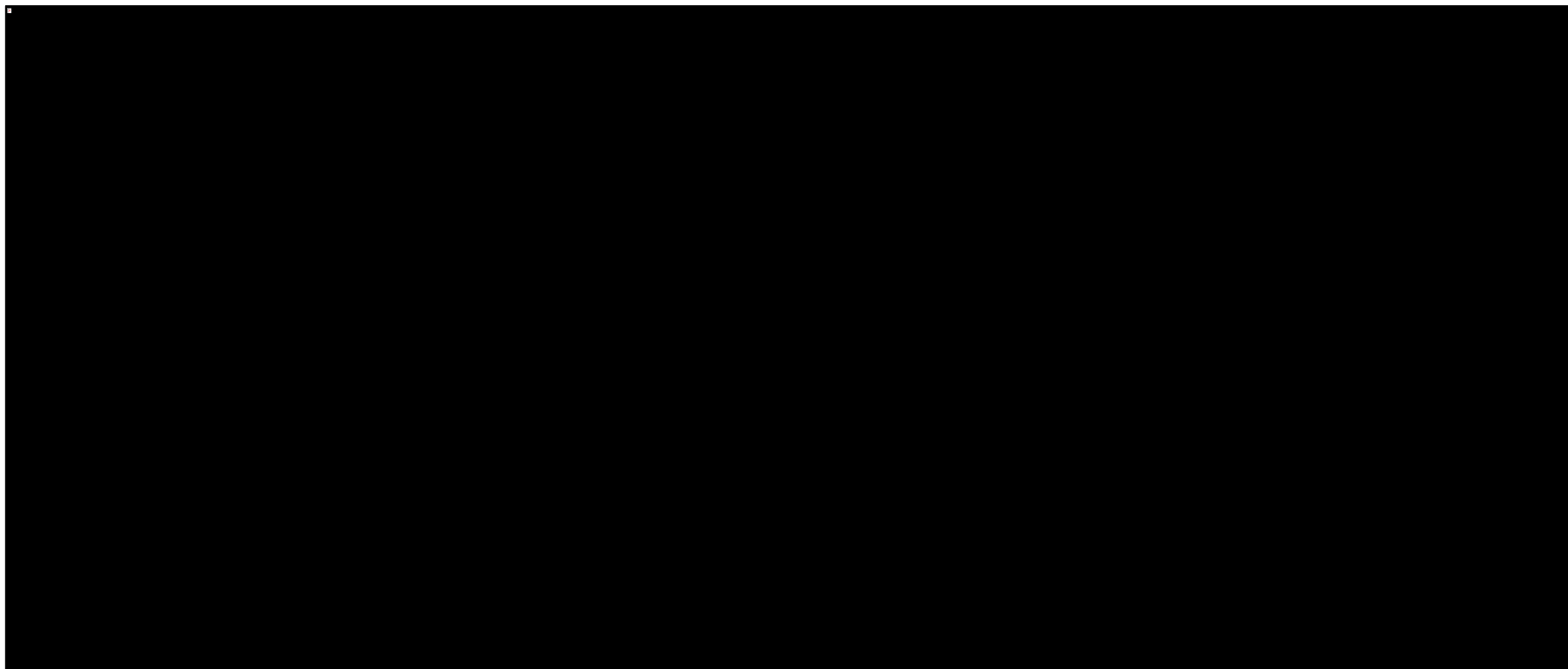
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



### 15.1.3.2.7 PsARC

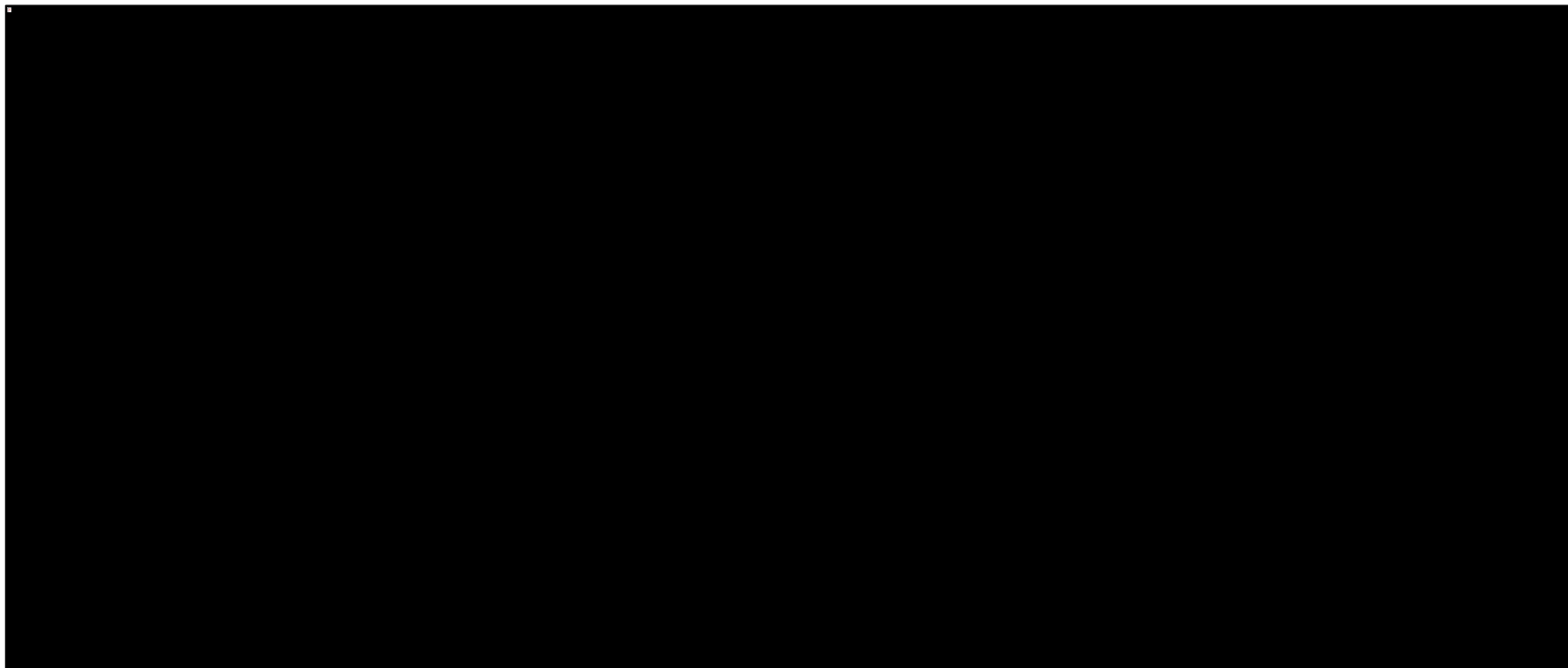
Wykres 278. Korzyść względną uzyskania PsARC, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

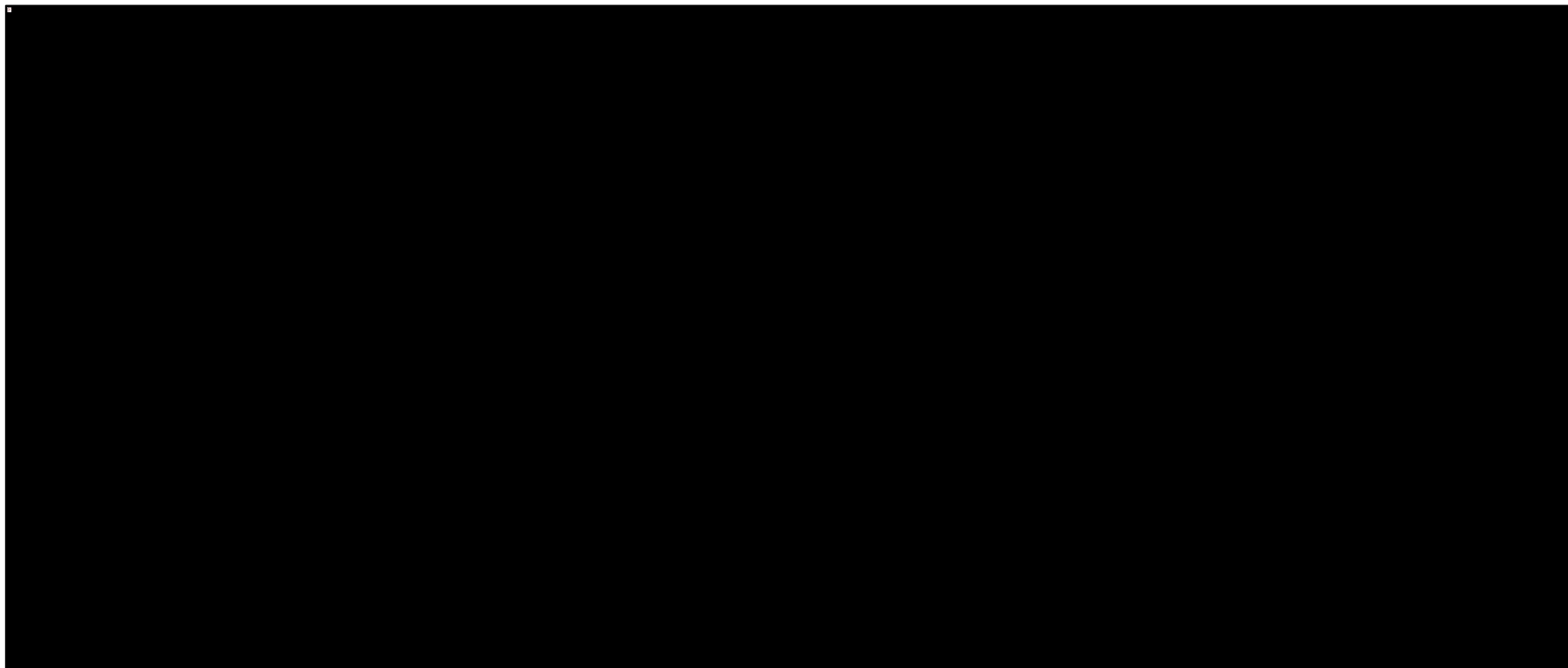
Wykres 279. Korzyść względną uzyskania PsARC, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 280. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).

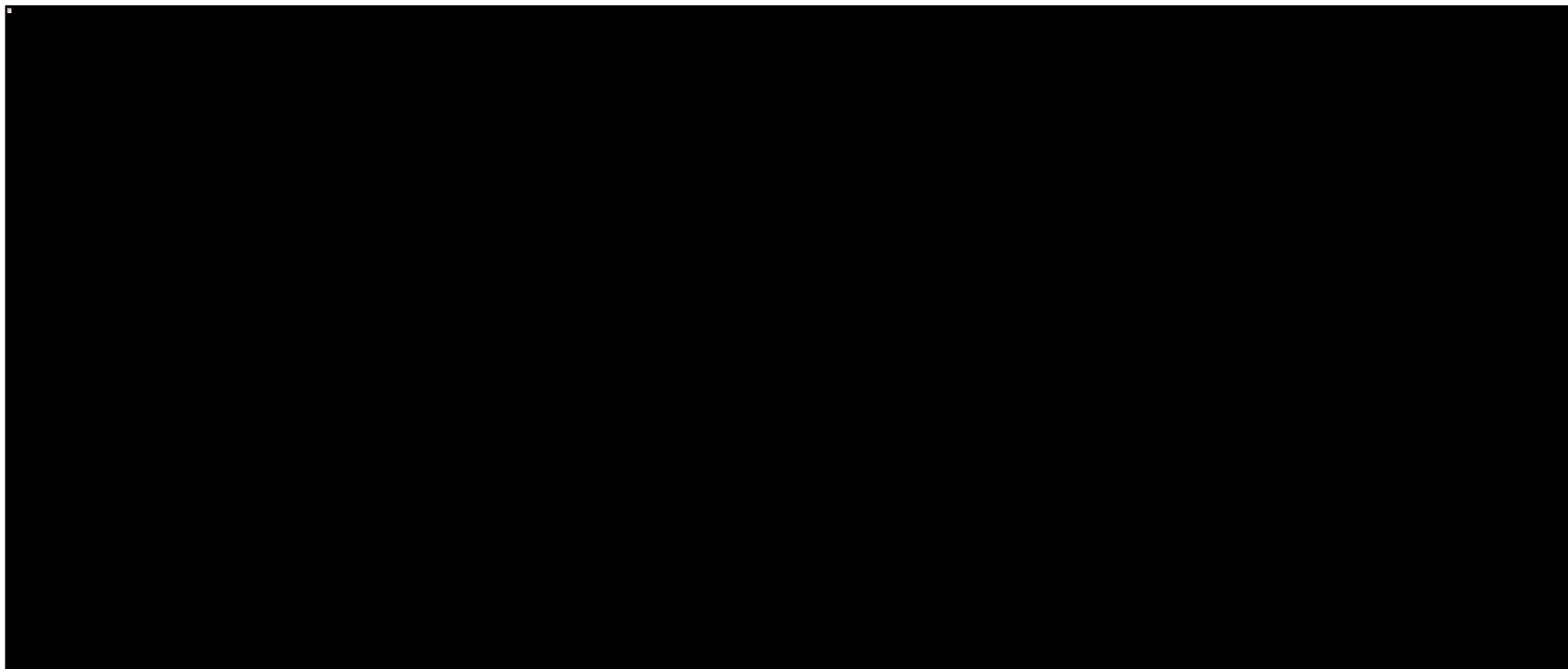


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2.8 HAQ-DI

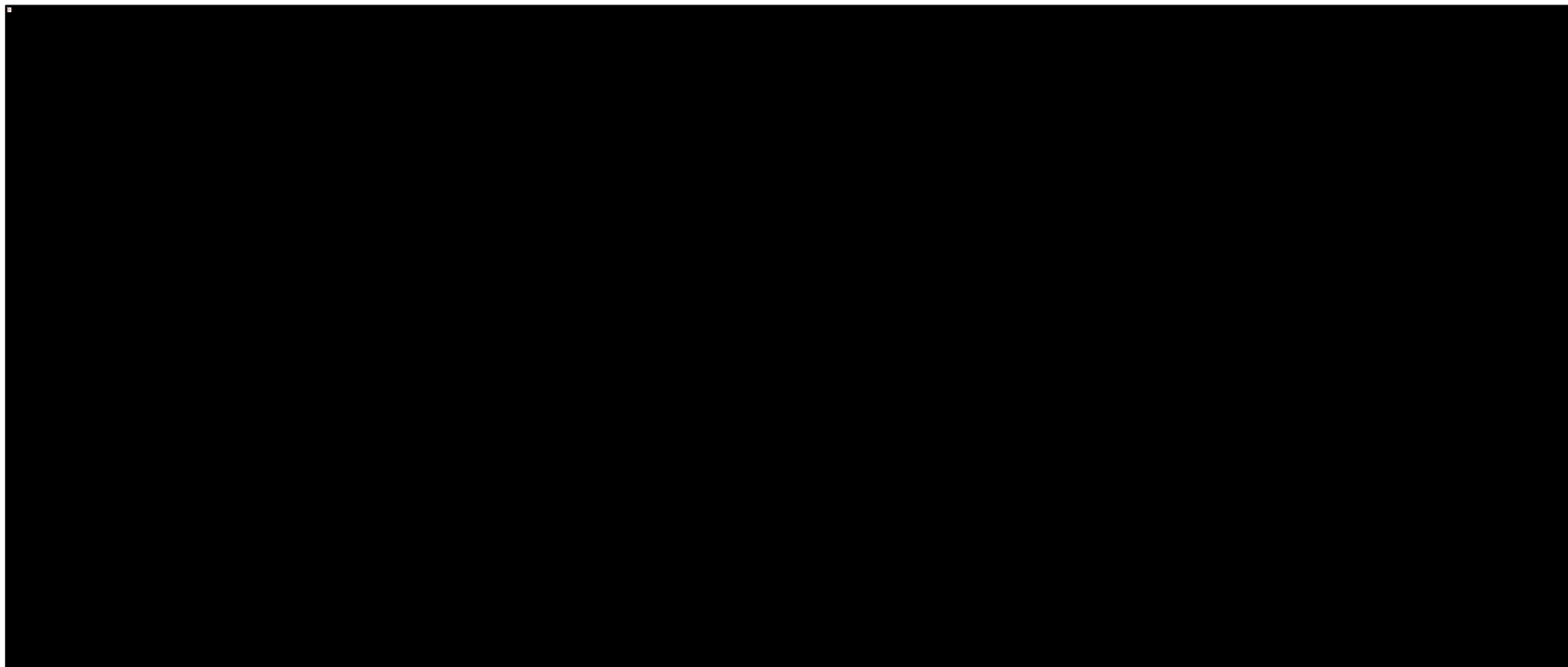
Wykres 281. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

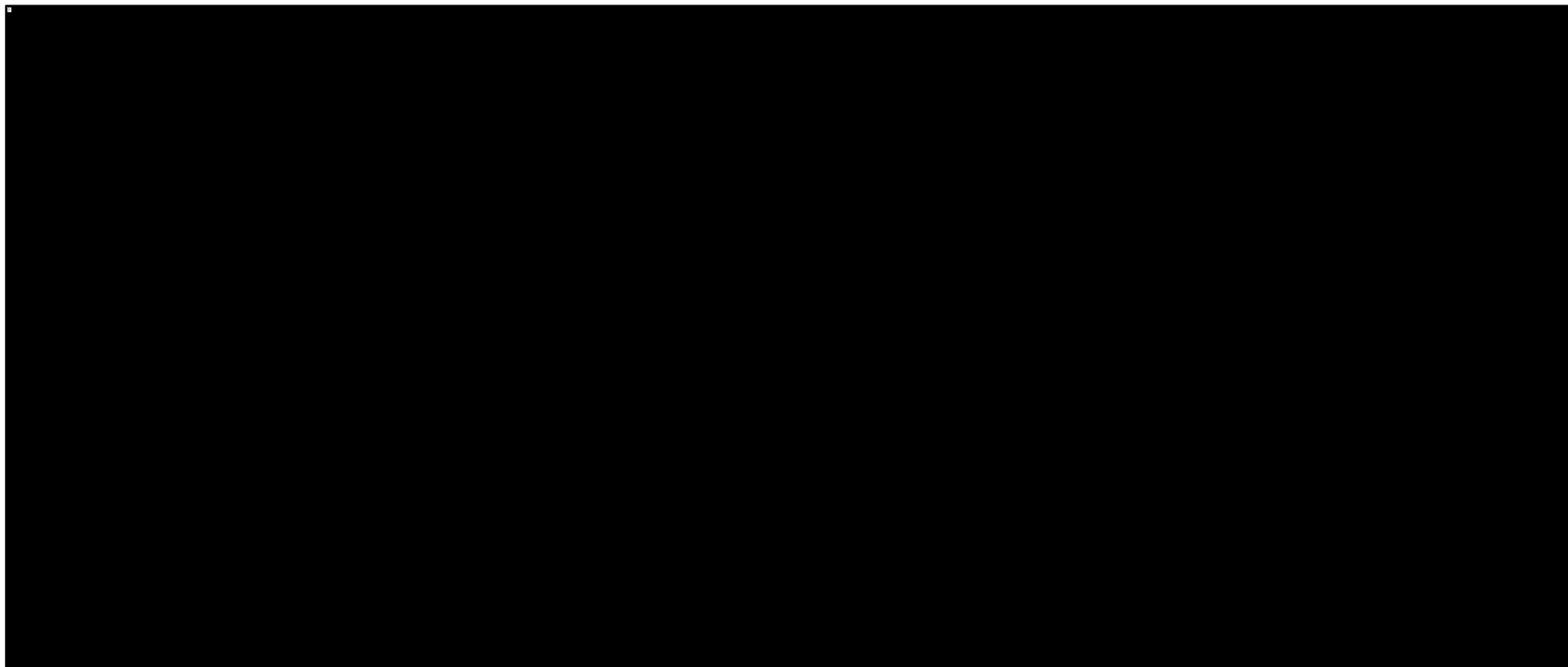
Wykres 282. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów losowych (*random*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (meta regresja).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 283. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).

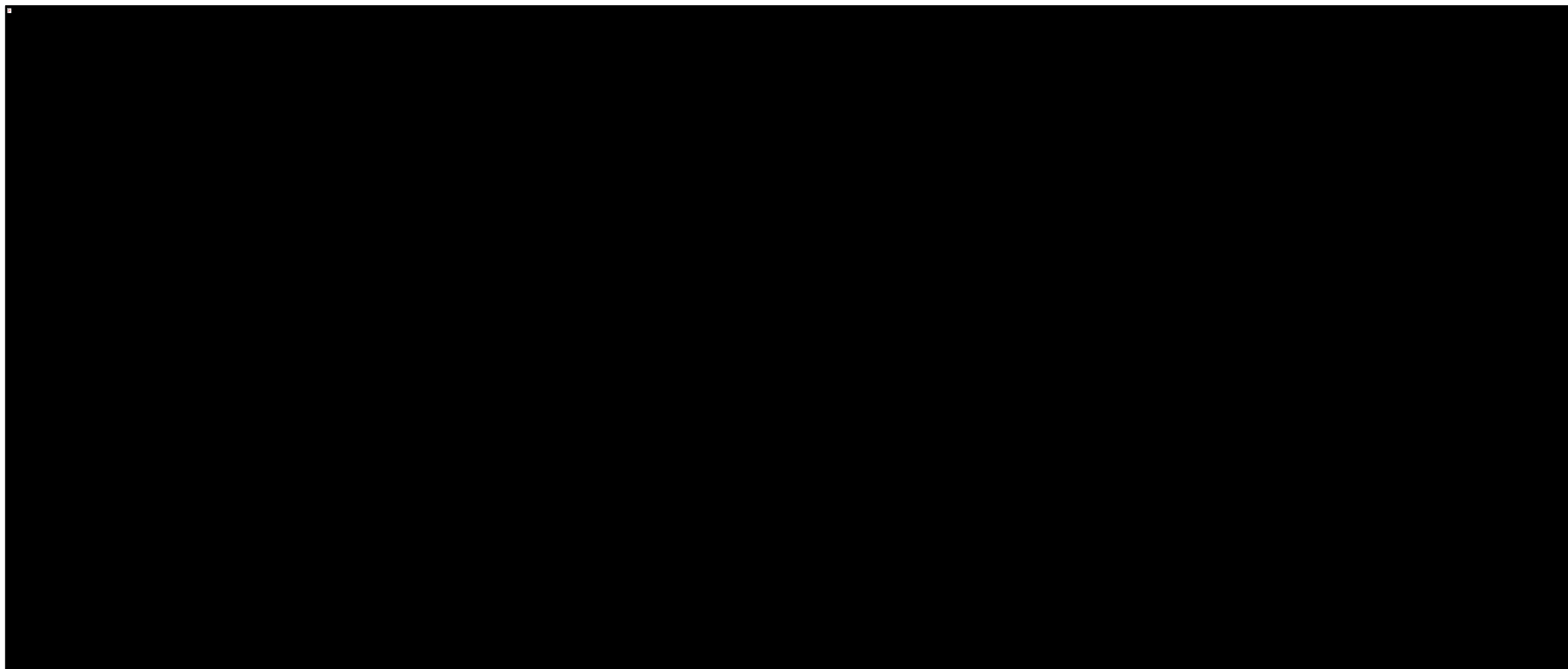


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2.9 AEs

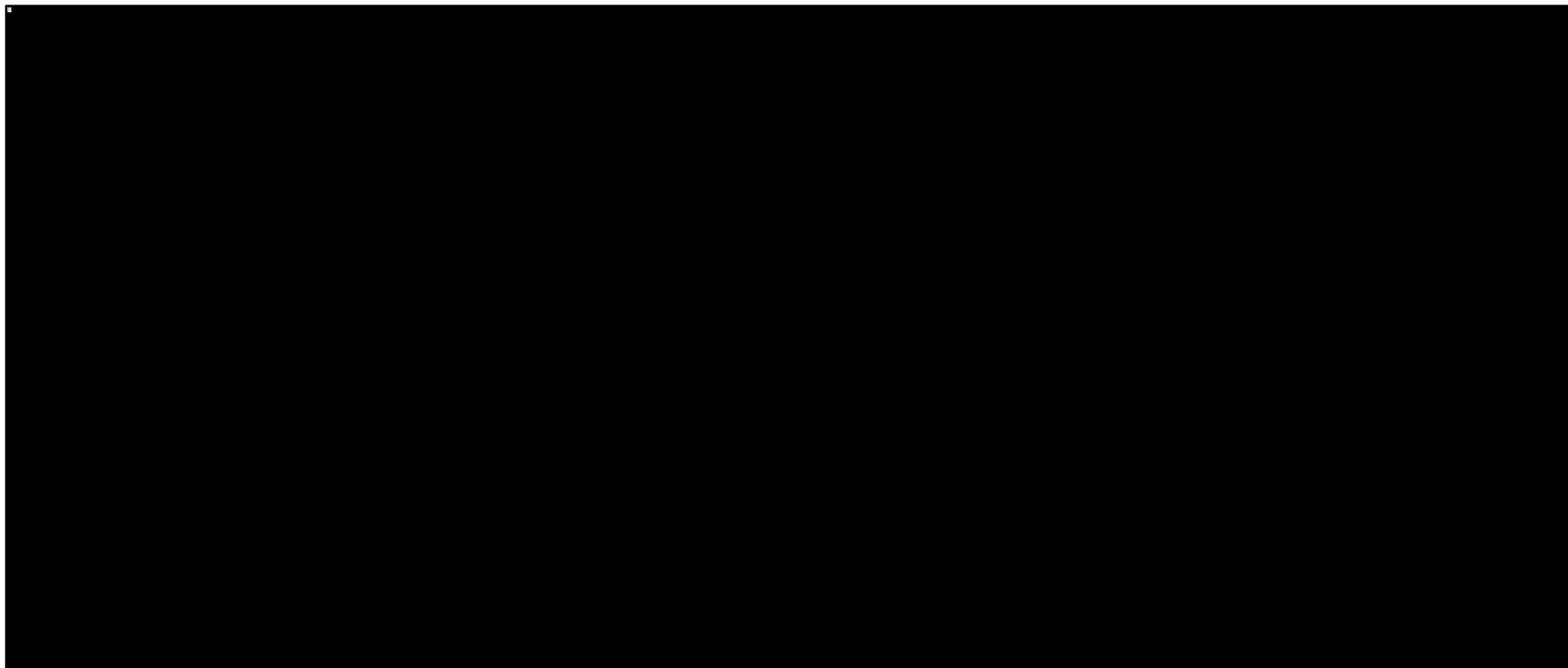
Wykres 284. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 285. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.

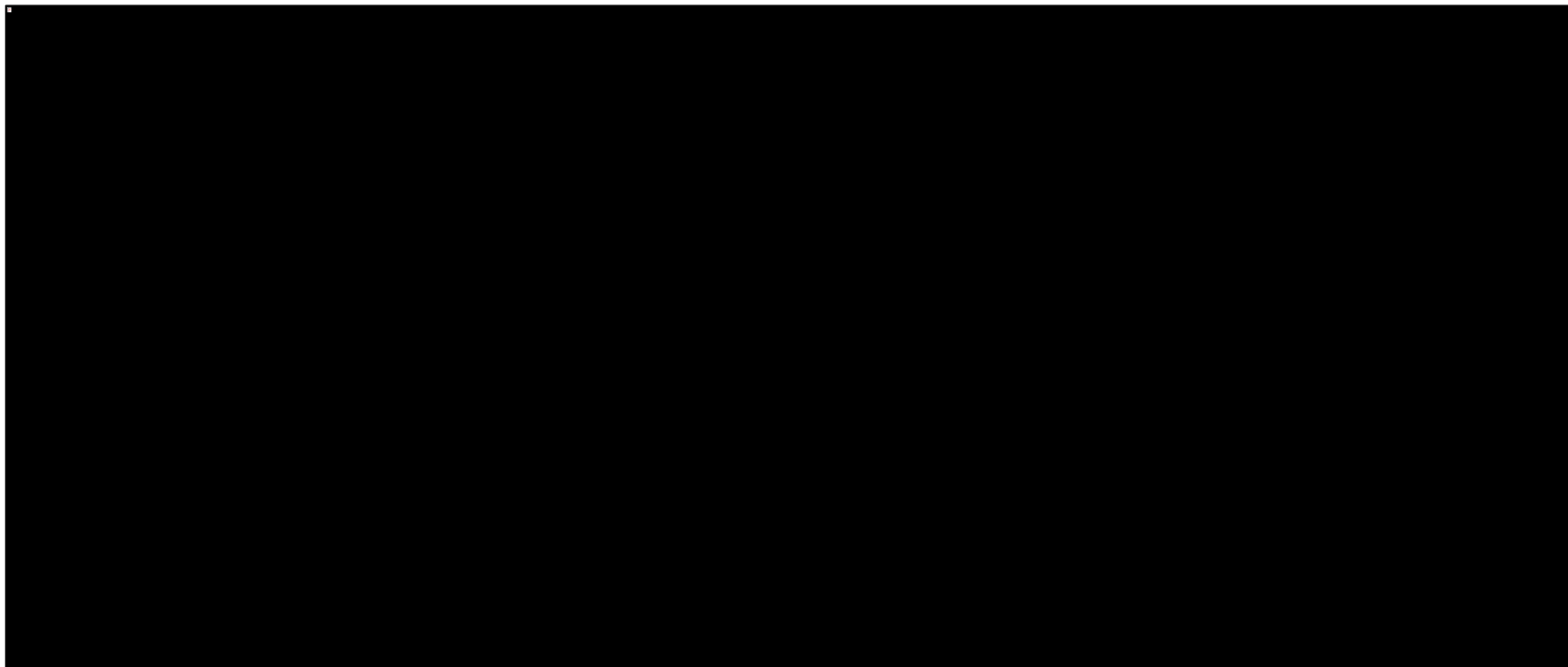


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



Wykres 286. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).

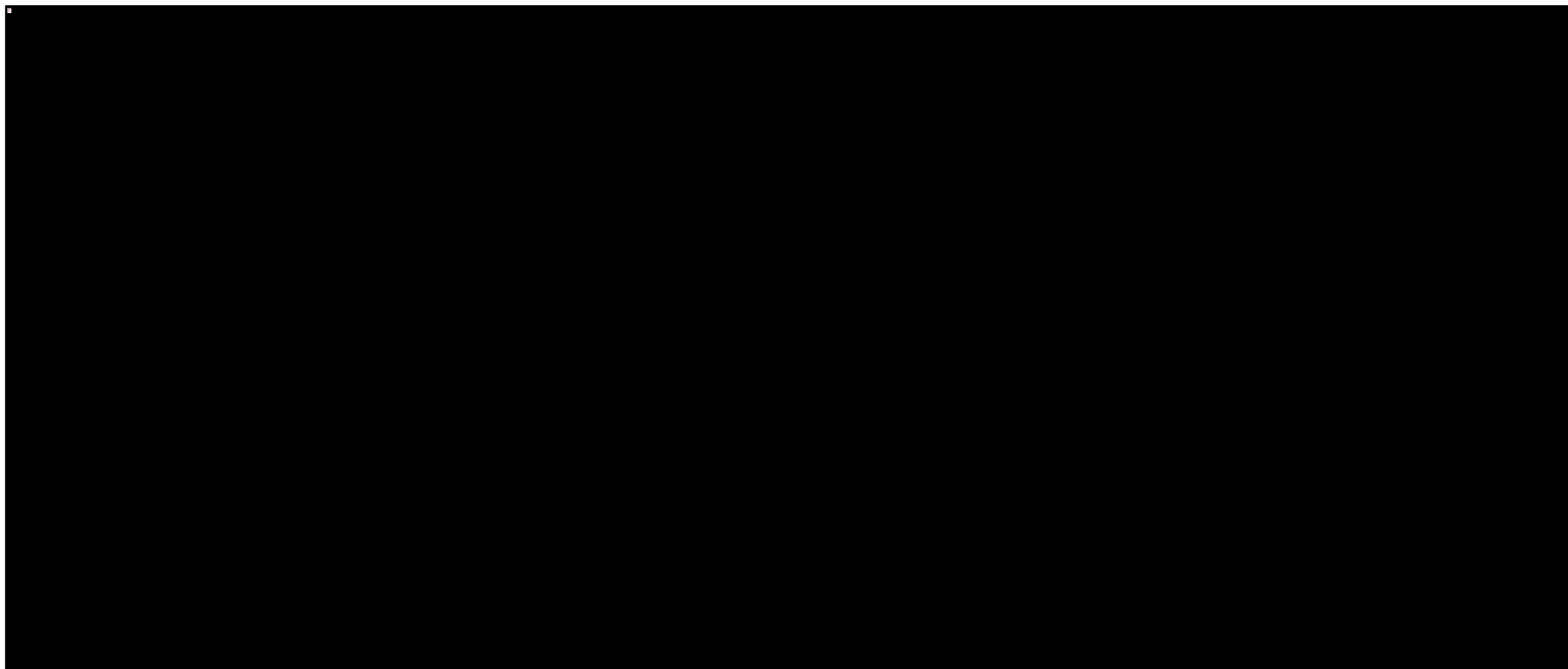


Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.1.3.2.10 SAEs

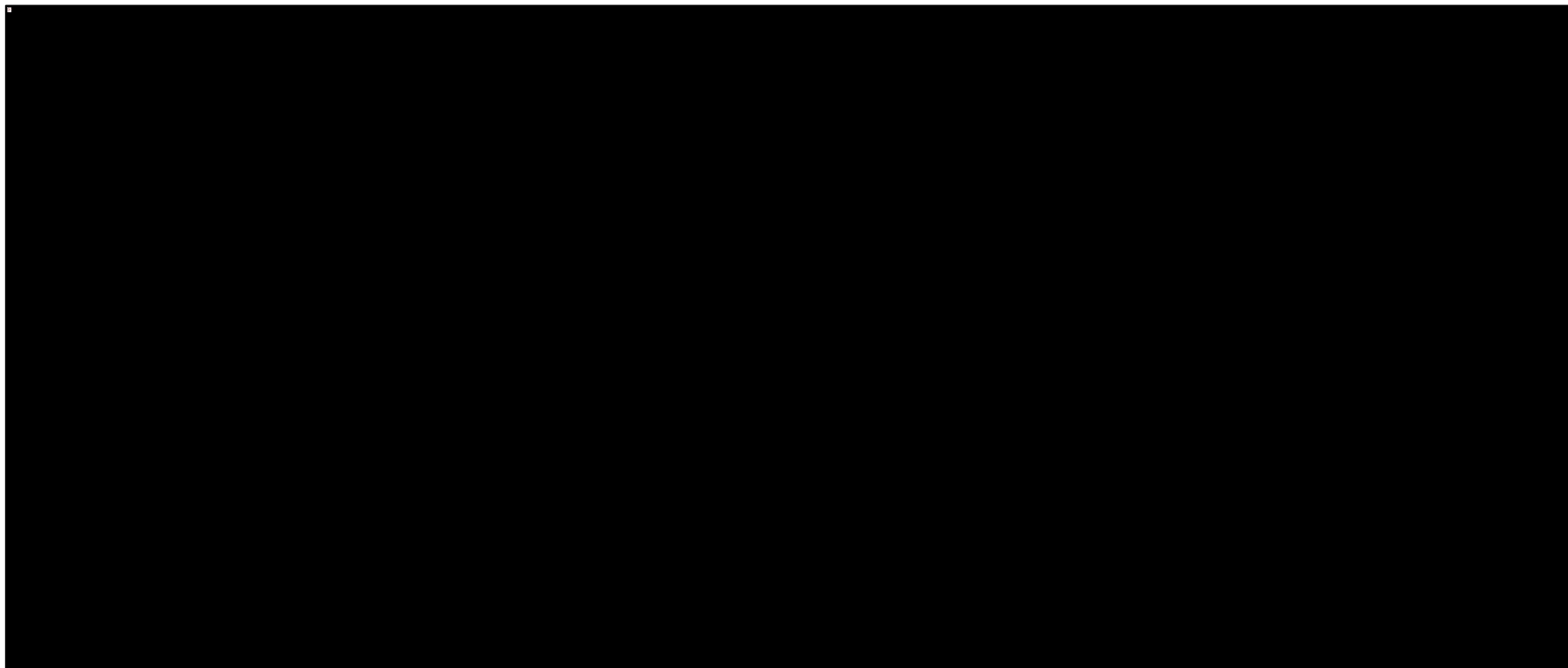
Wykres 287. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów losowych (*random*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

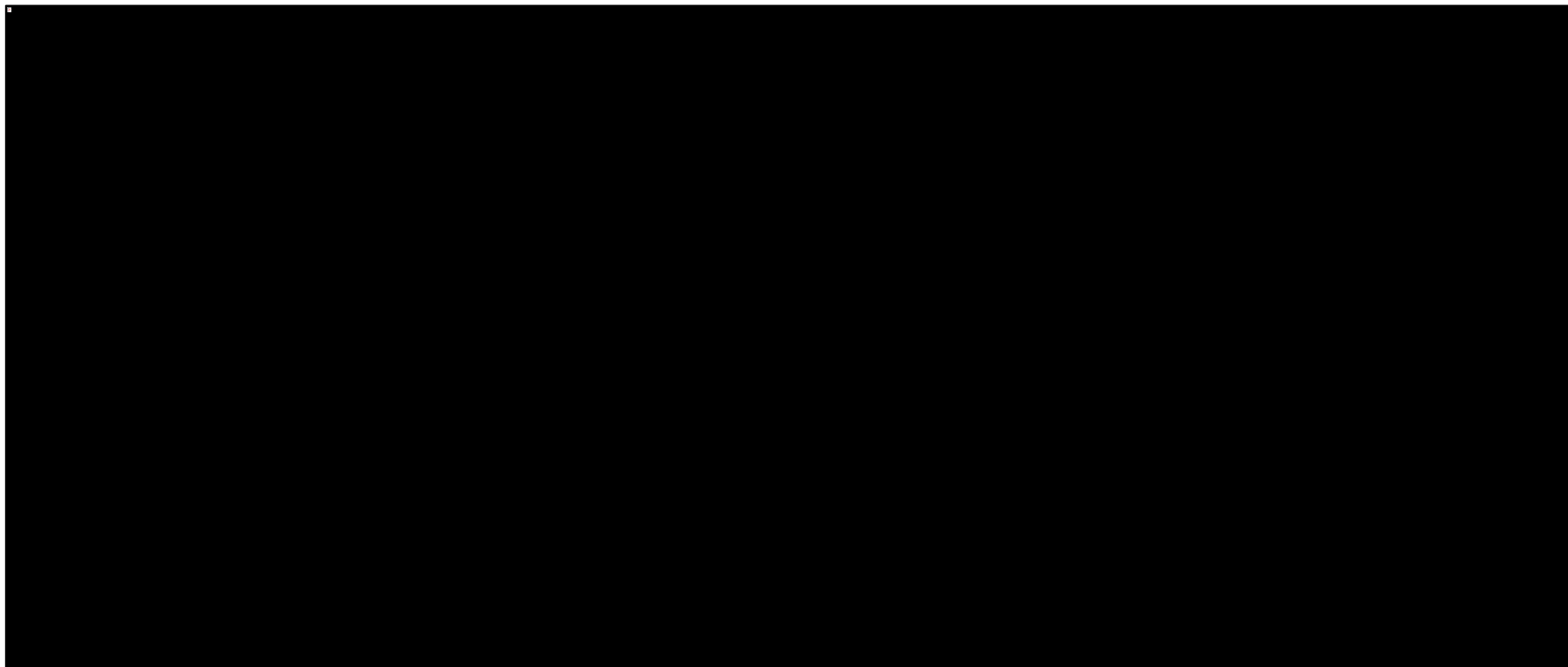
Wykres 288. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów stałych (*fixed*) bez dopasowania względem dodatkowych czynników.



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 289. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów stałych (*fixed*), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).



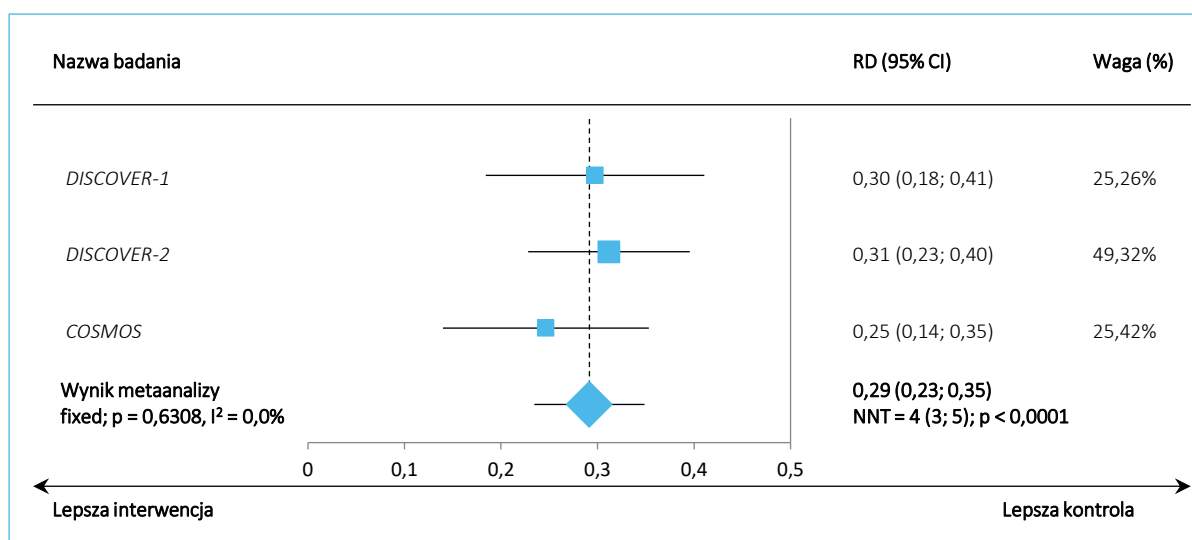
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

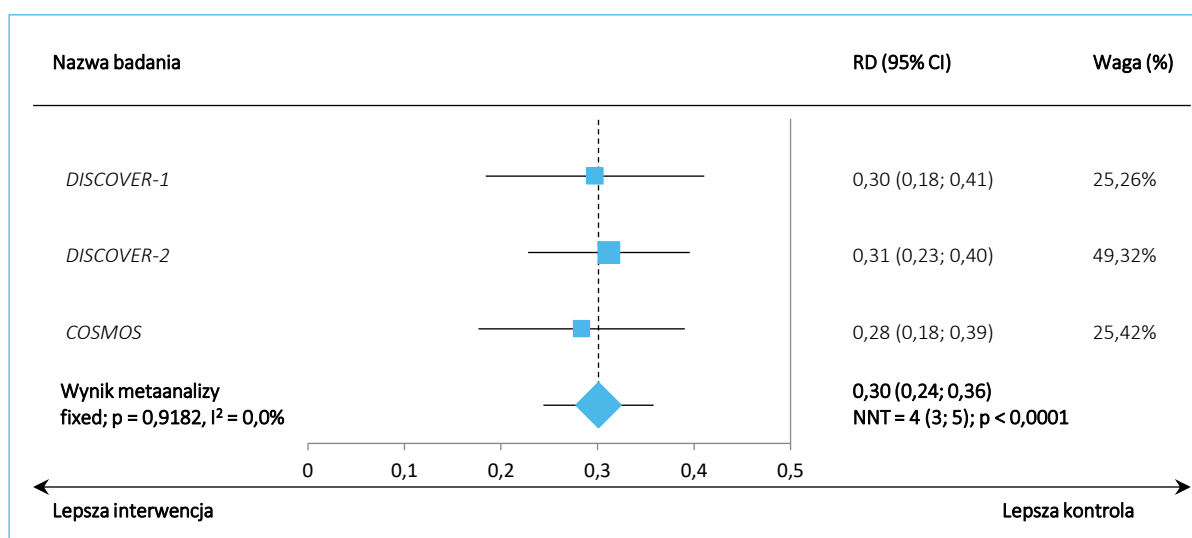
## 15.2 Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka – guselkumab vs placebo – badania RCT *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS*

### 15.2.1 Odpowiedź według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*)

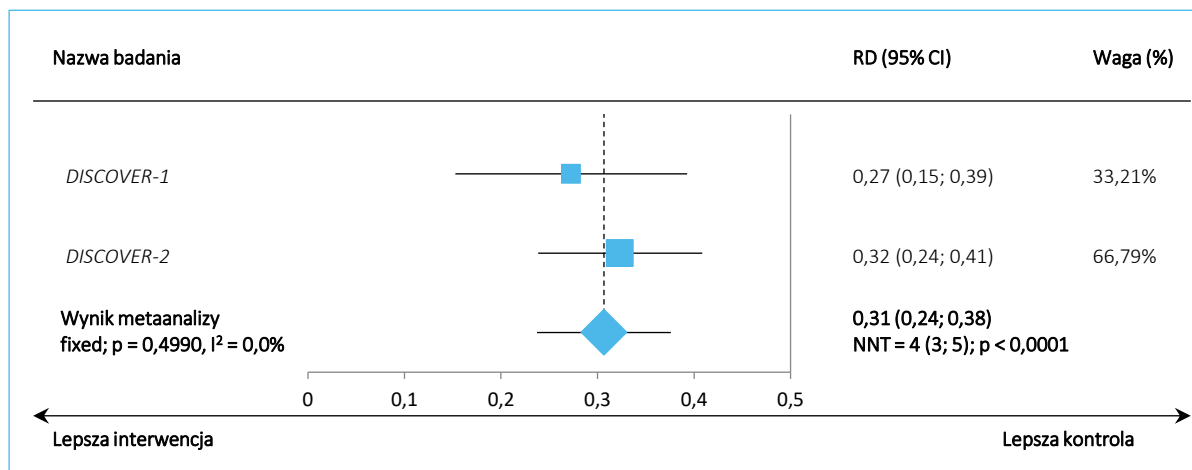
Wykres 290. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



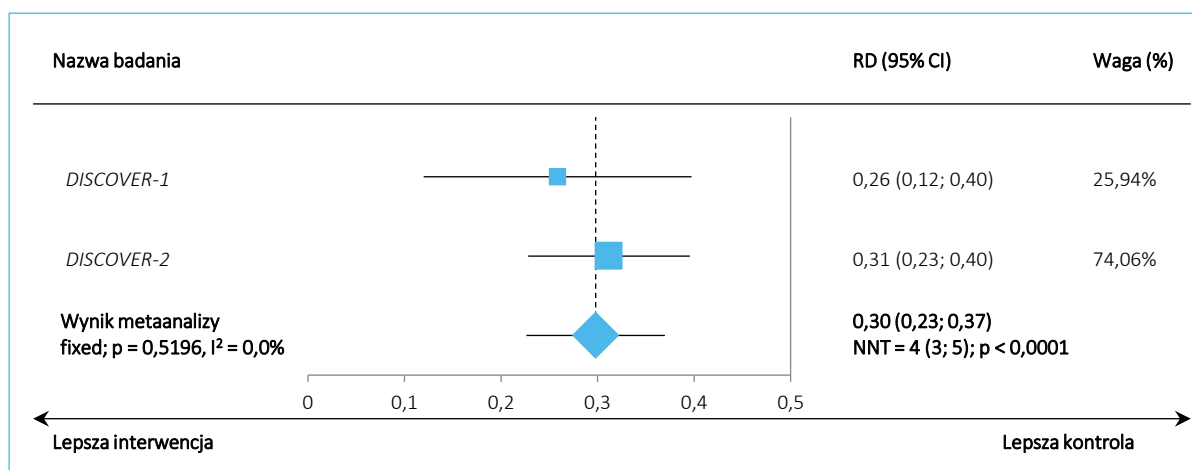
Wykres 291. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu *COSMOS*) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



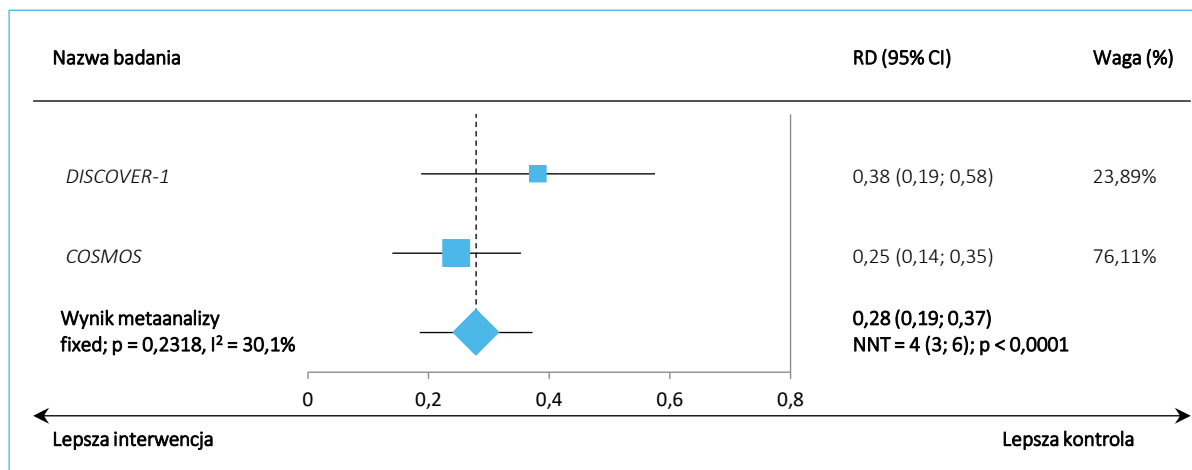
Wykres 292. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [DISCOVER-1] i 712 [DISCOVER-2] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



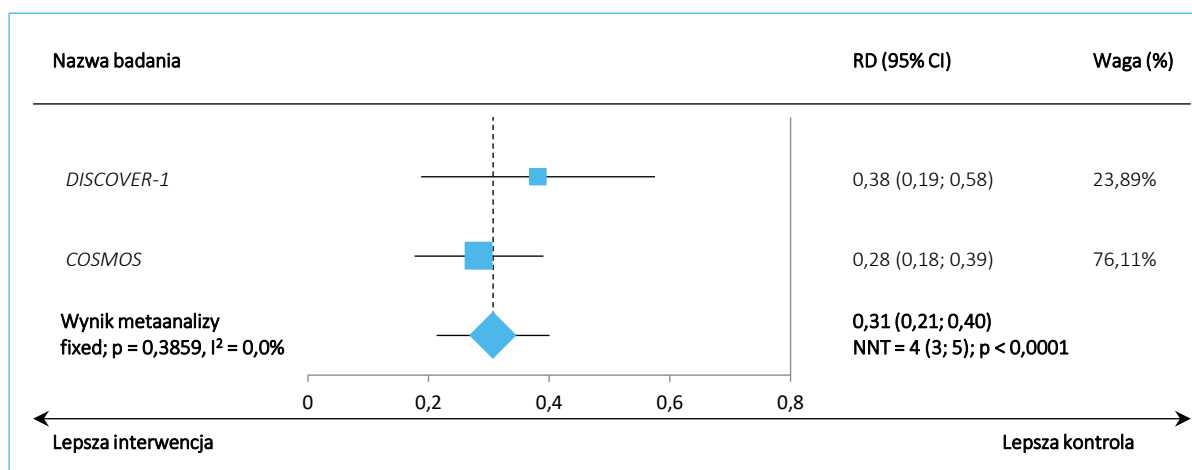
Wykres 293. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



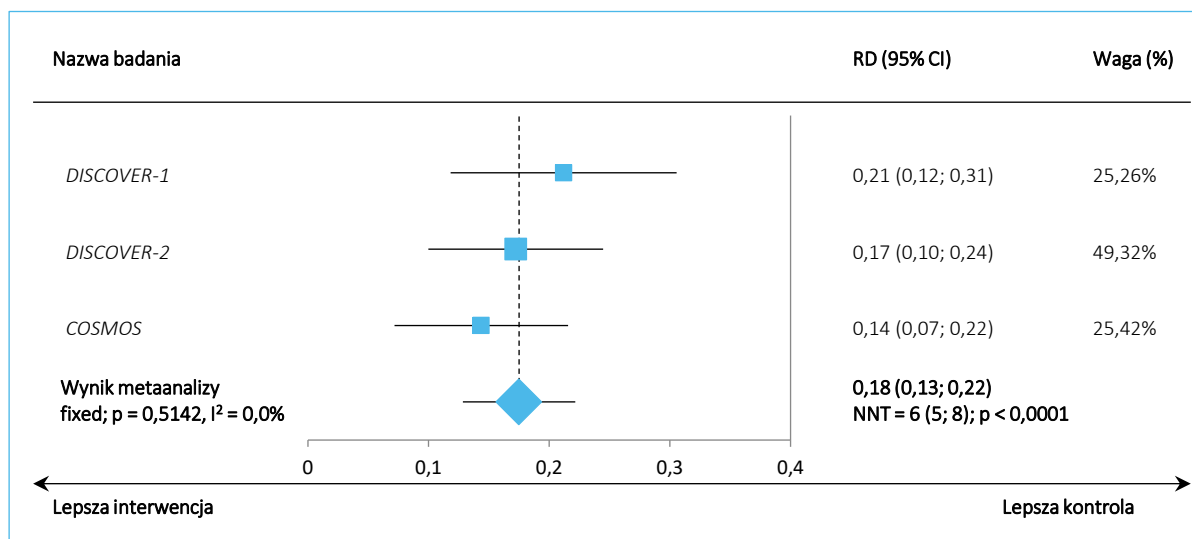
Wykres 294. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



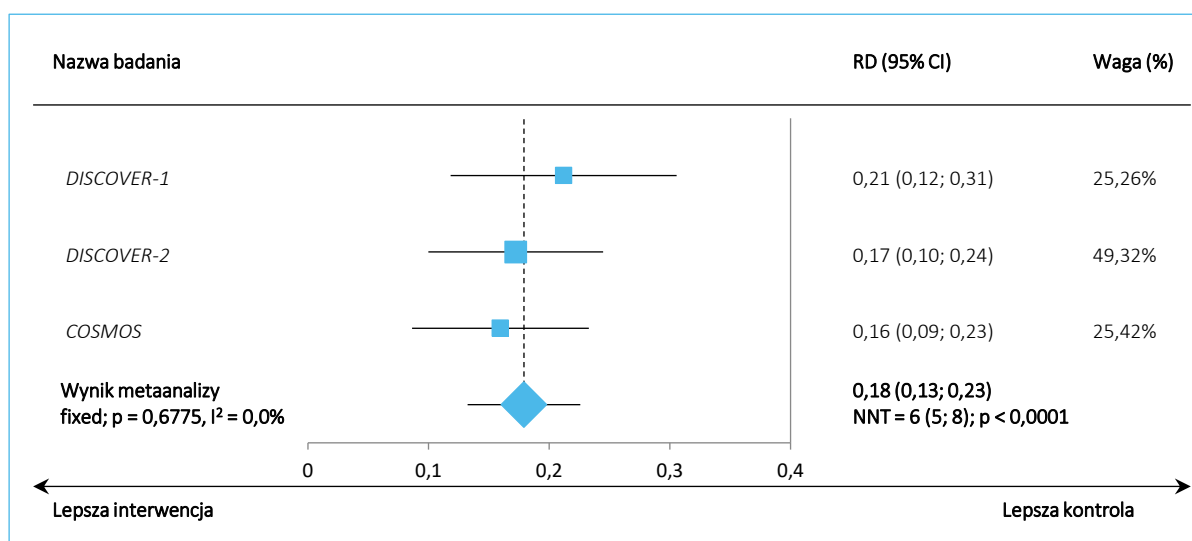
Wykres 295. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).



Wykres 296. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

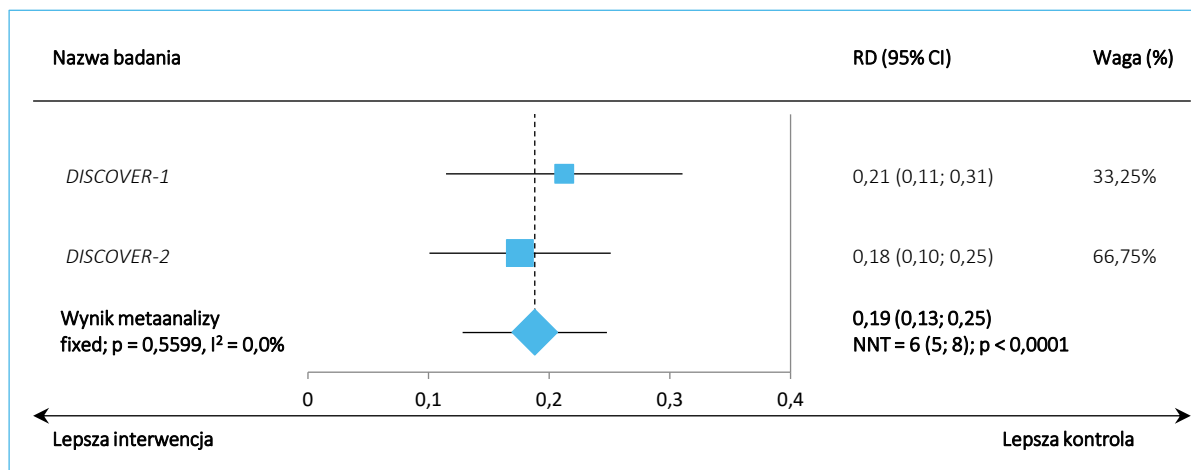


Wykres 297. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu *COSMOS*) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

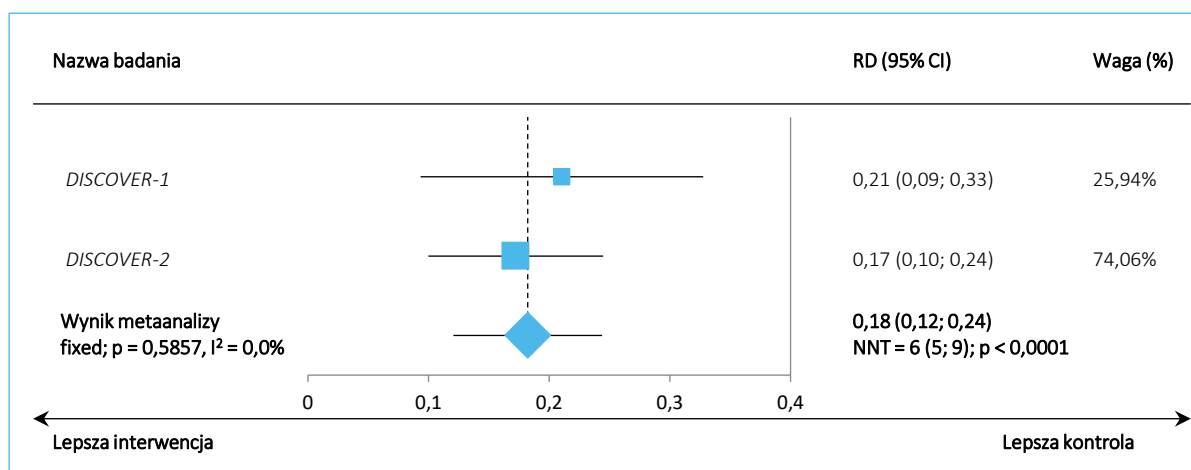




Wykres 298. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [DISCOVER-1] i 712 [DISCOVER-2] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

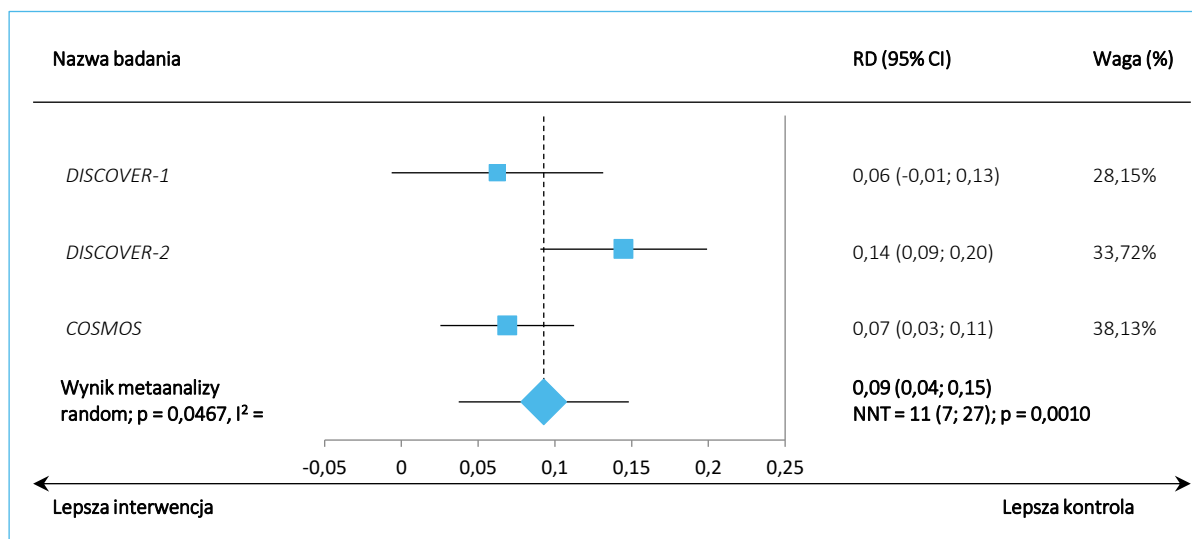


Wykres 299. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).

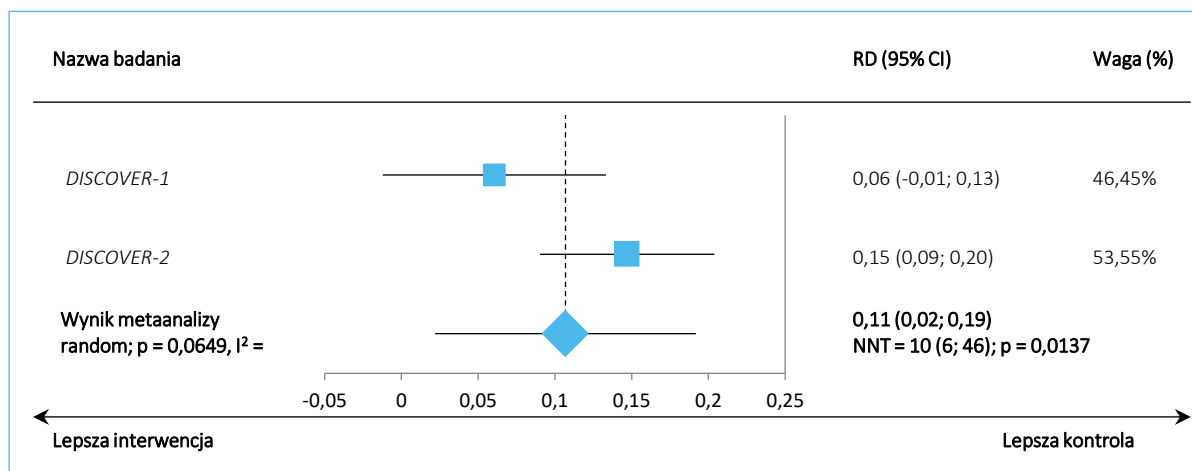




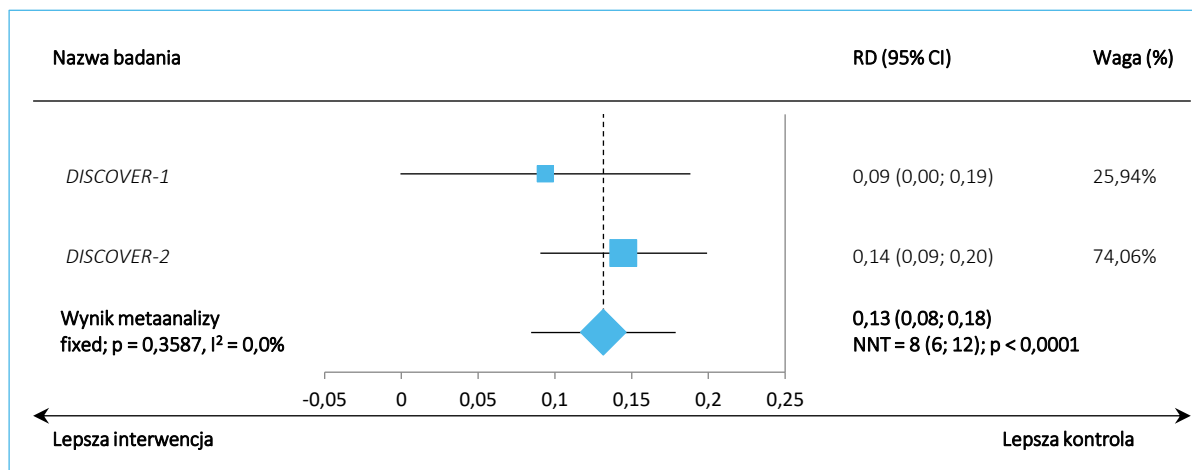
Wykres 302. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



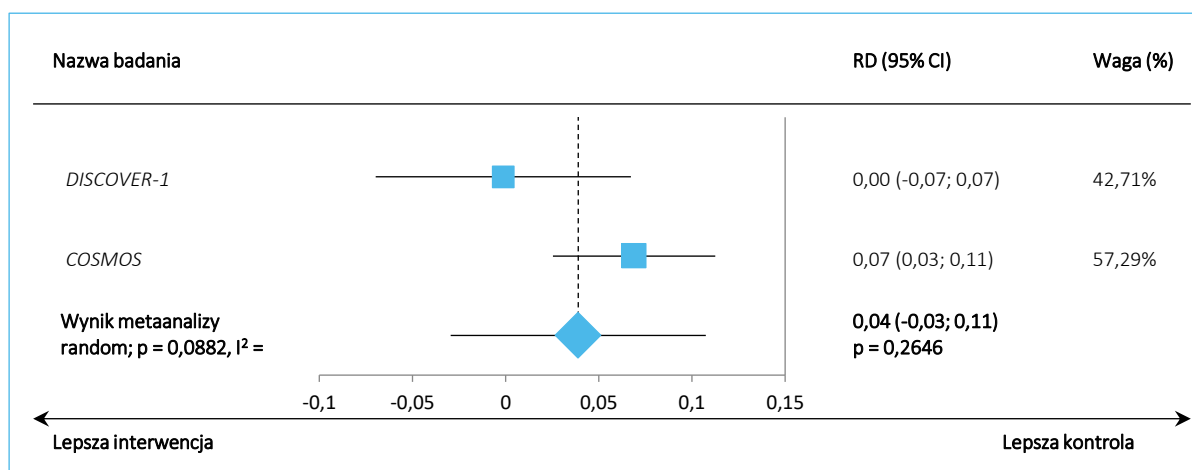
Wykres 303. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [*DISCOVER-1*] i 712 [*DISCOVER-2*] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



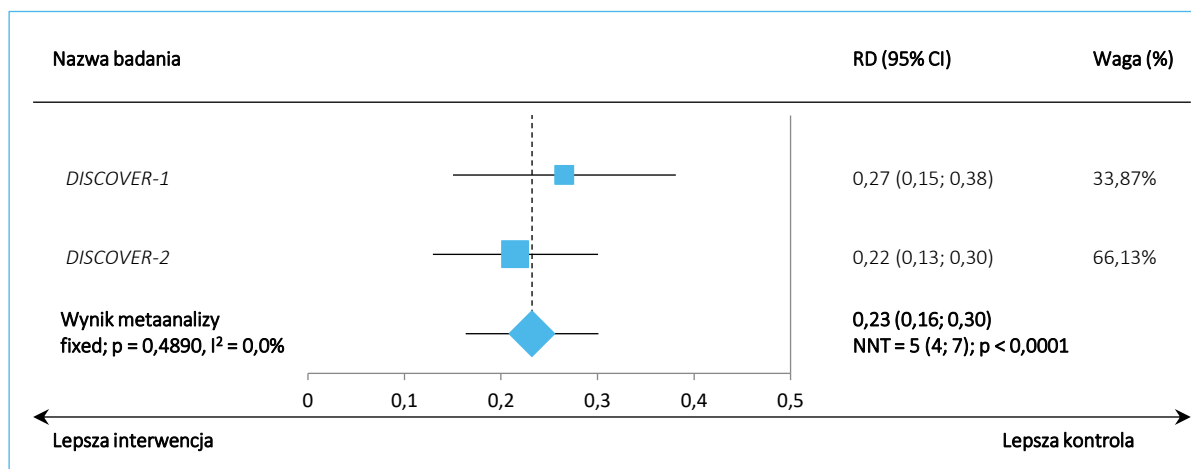
Wykres 304. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



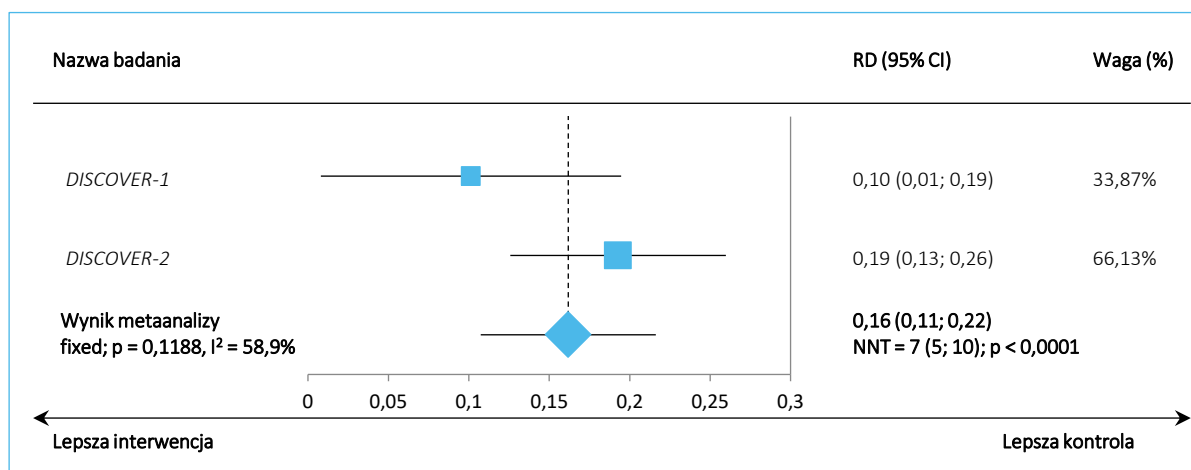
Wykres 305. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 306. Odsetek chorych z ACR20 w 16. tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

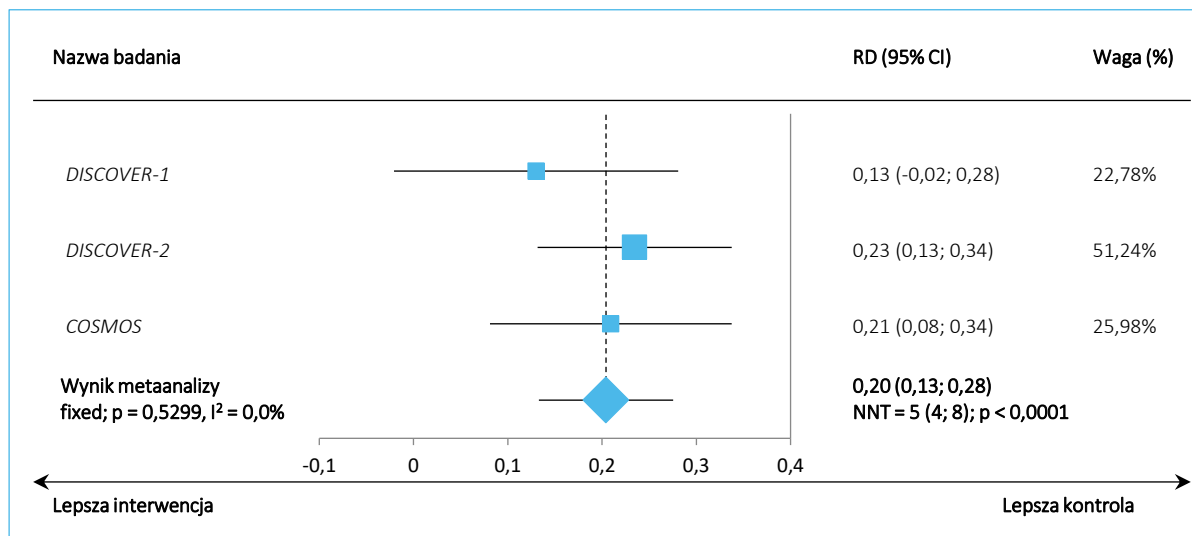


Wykres 307. Odsetek chorych z ACR50 w 16. tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



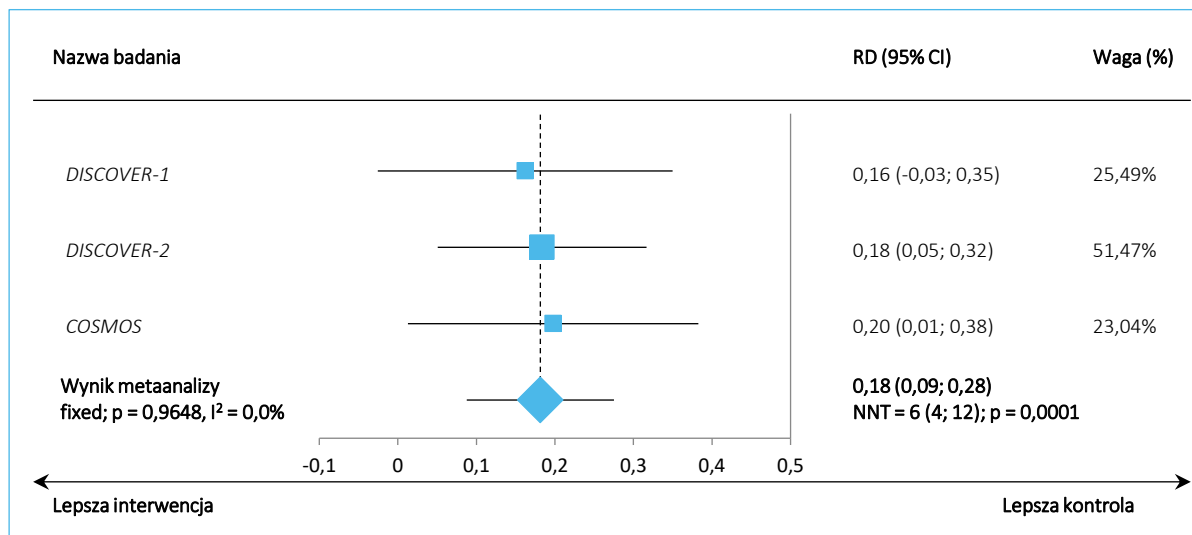
### 15.2.2 Zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*)

Wykres 308. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



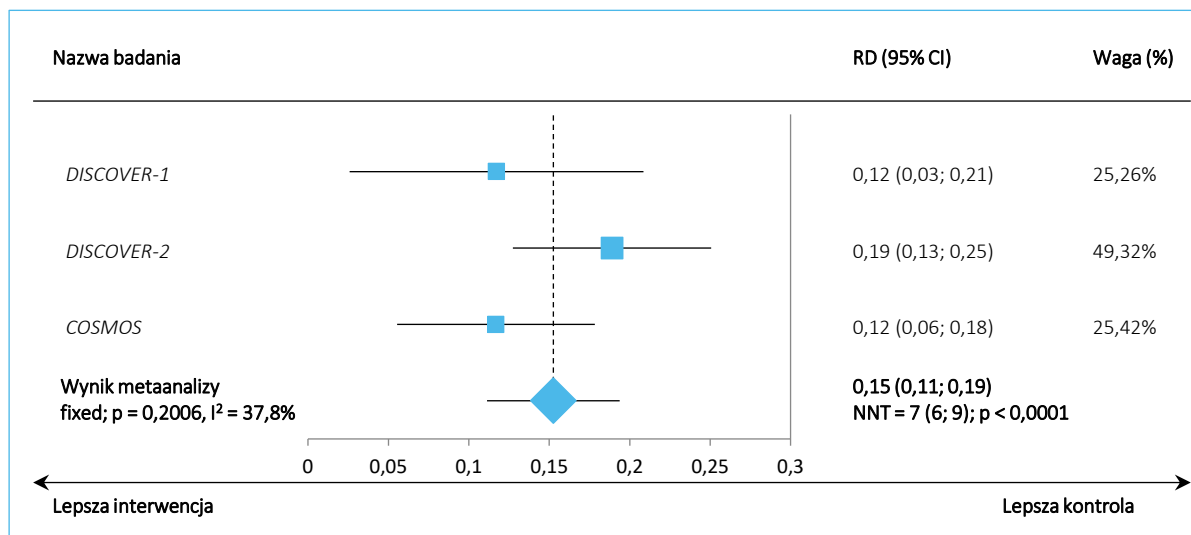
### 15.2.3 Zapalenie palców (*dactylitis*)

Wykres 309. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne).

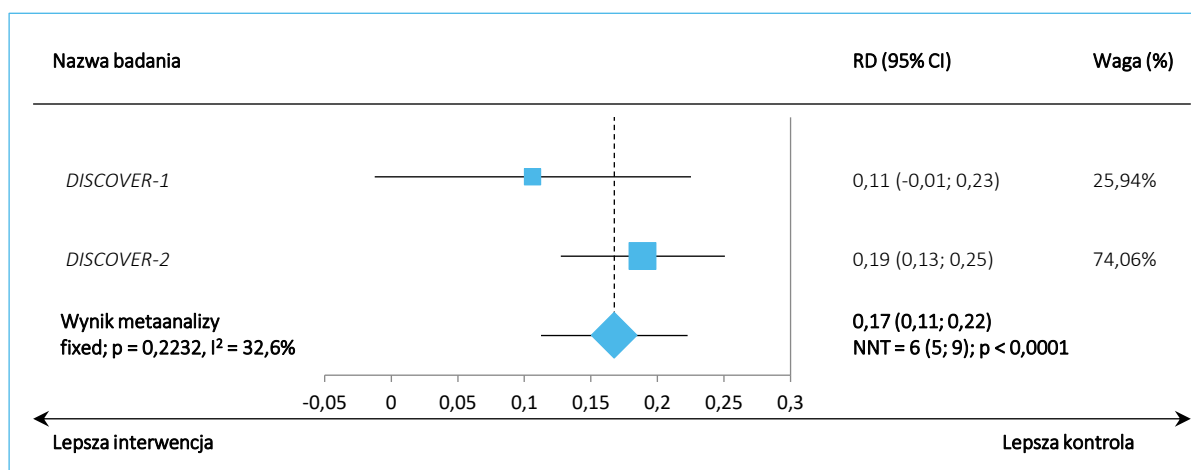


### 15.2.4 Minimalna aktywność choroby MDA (*Minimal Disease Activity*)

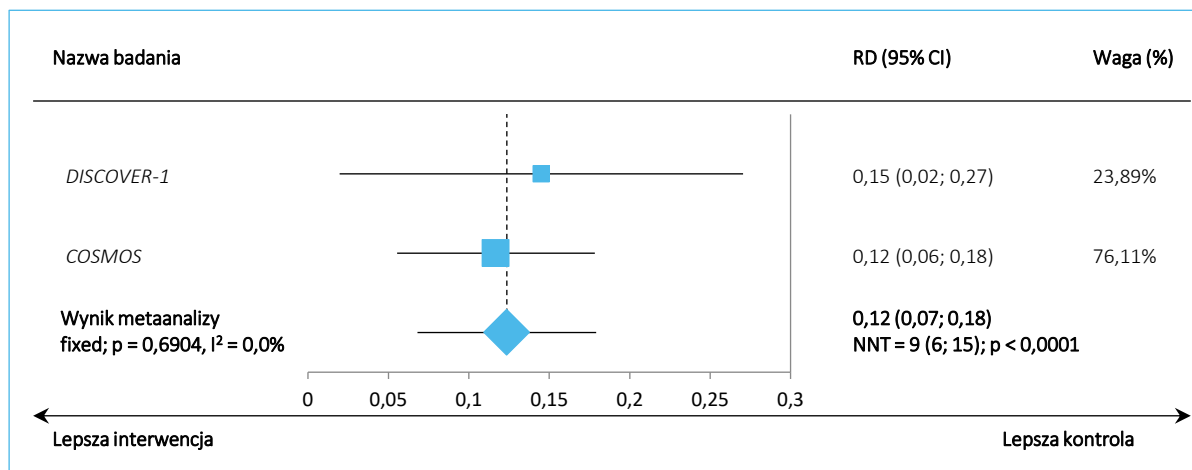
Wykres 310. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 311. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).

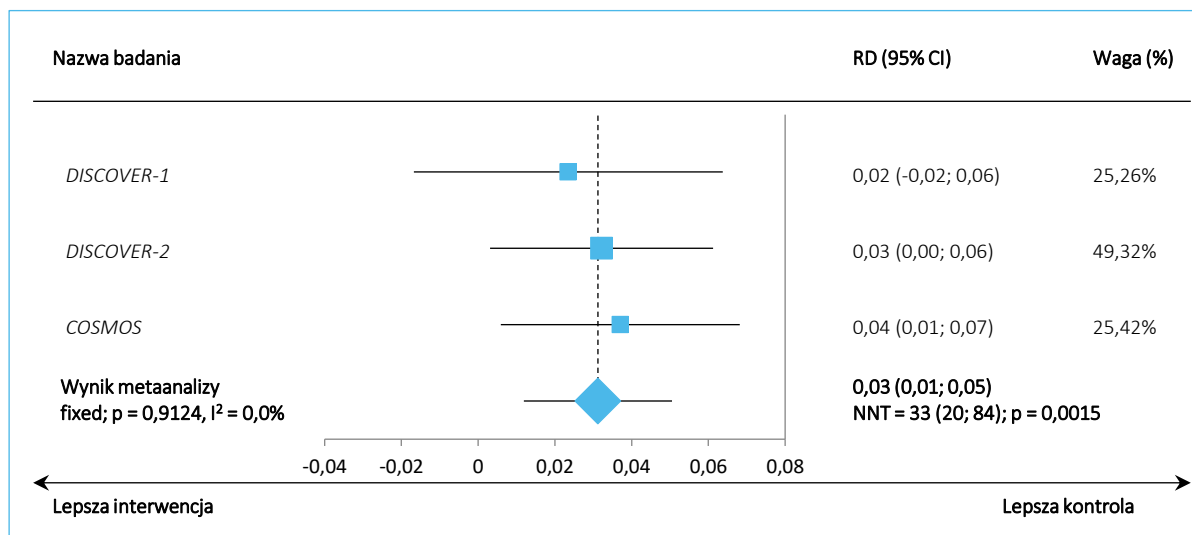


Wykres 312. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



### 15.2.5 Bardzo niska aktywności choroby VLDA (*Very Low Disease Activity*)

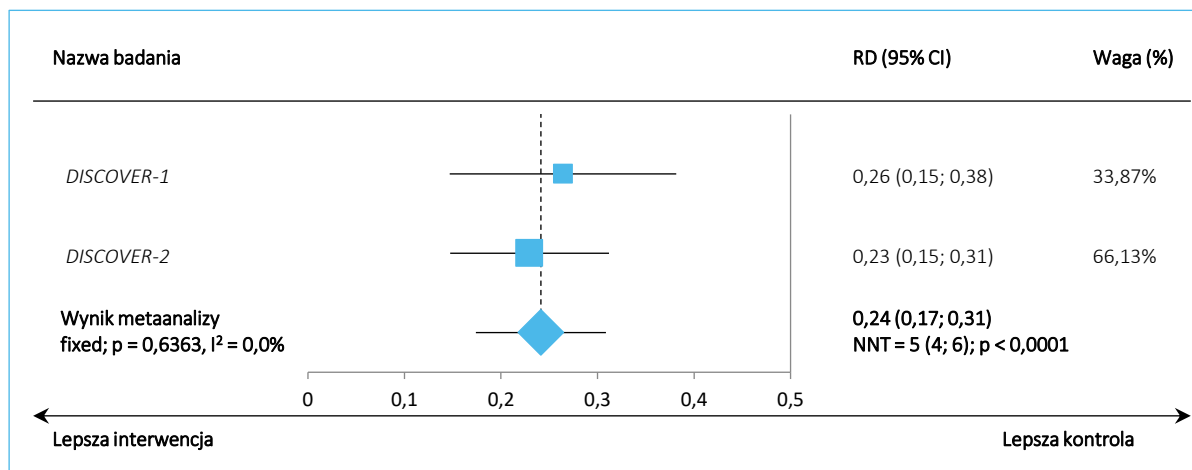
Wykres 313. Odsetek chorych z VLDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



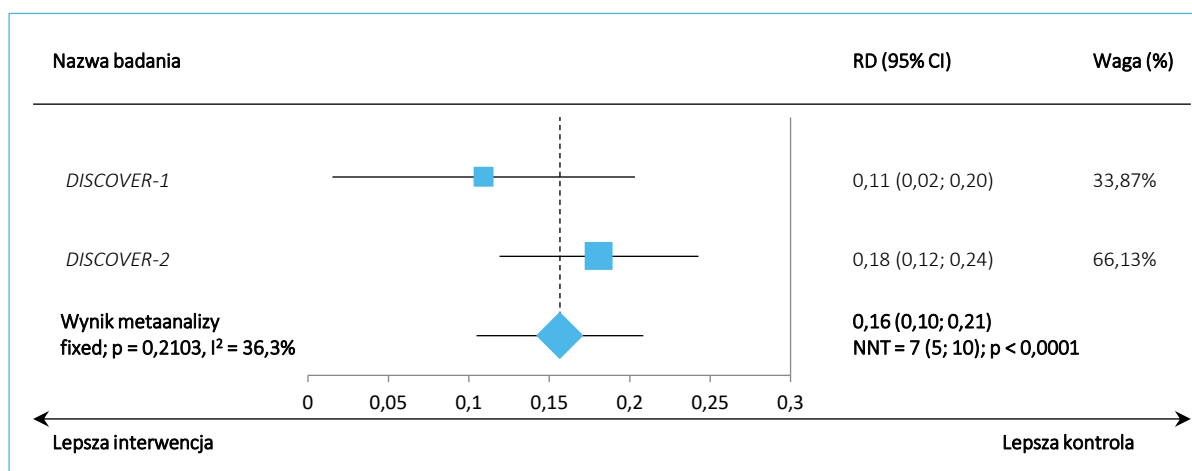


### 15.2.6 Wskaźnik aktywności choroby DAS28-CRP (*Disease Activity Index Score 28*)

Wykres 314. Odsetek chorych z odpowiedzią DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

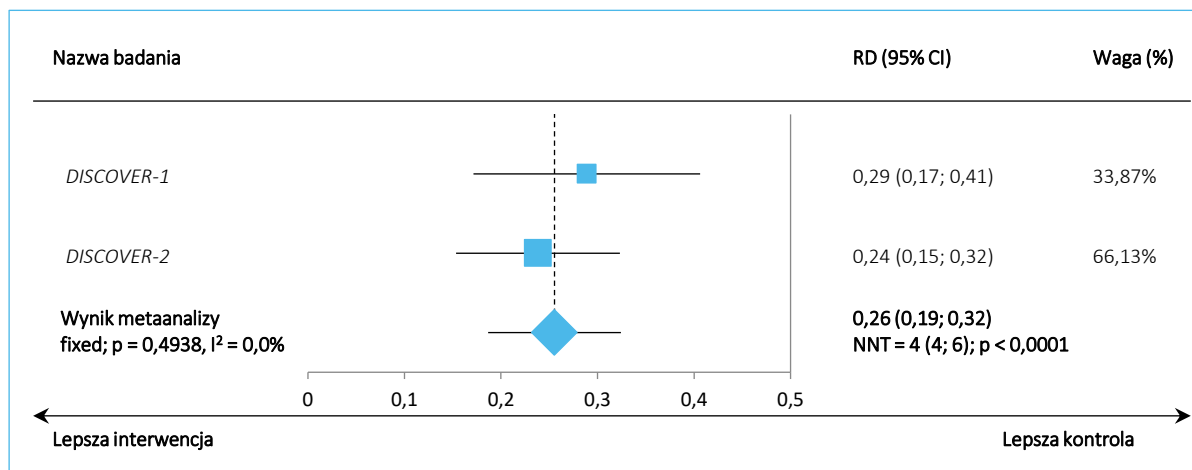


Wykres 315. Odsetek chorych z remisją DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

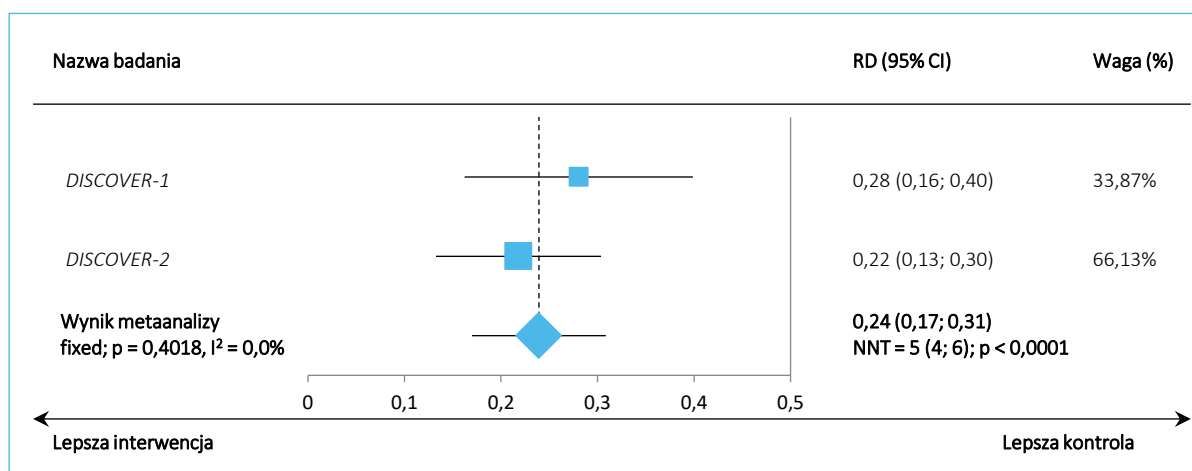


### 15.2.7 Odpowiedź według kryteriów mPsARC (*Psoriatic Arthritis Responder Criteria*)

Wykres 316. Odsetek chorych z mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

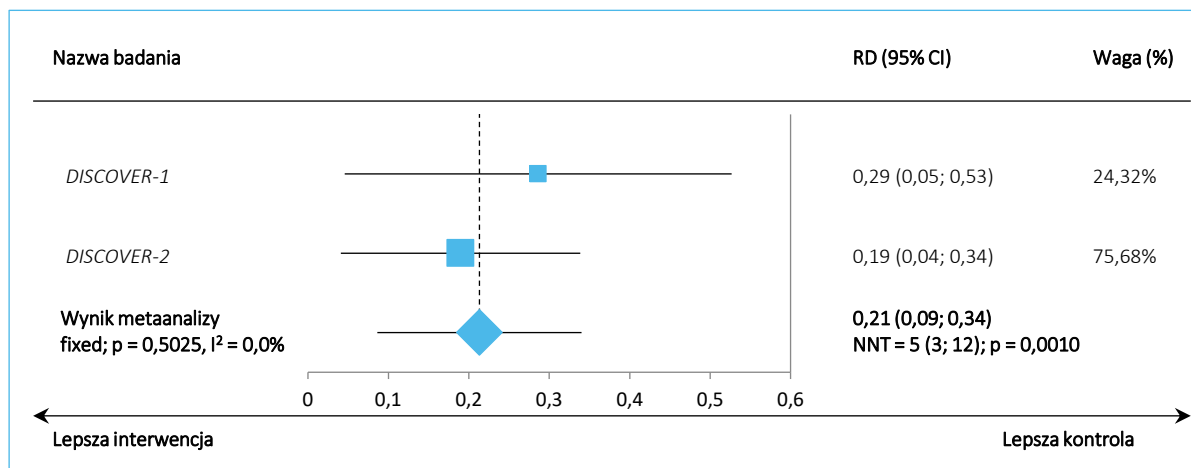


Wykres 317. Odsetek chorych z mPsARC w 16 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

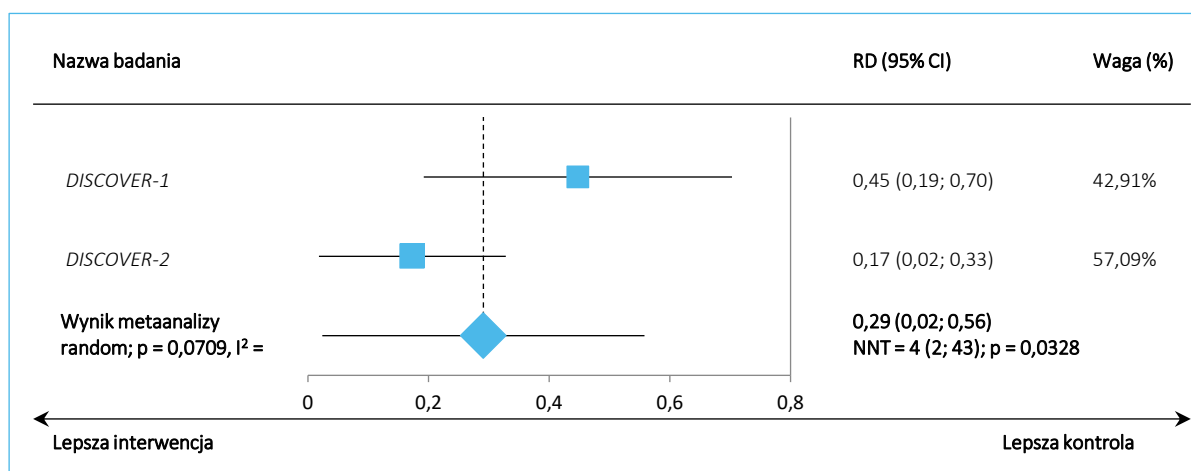


### 15.2.8 Odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

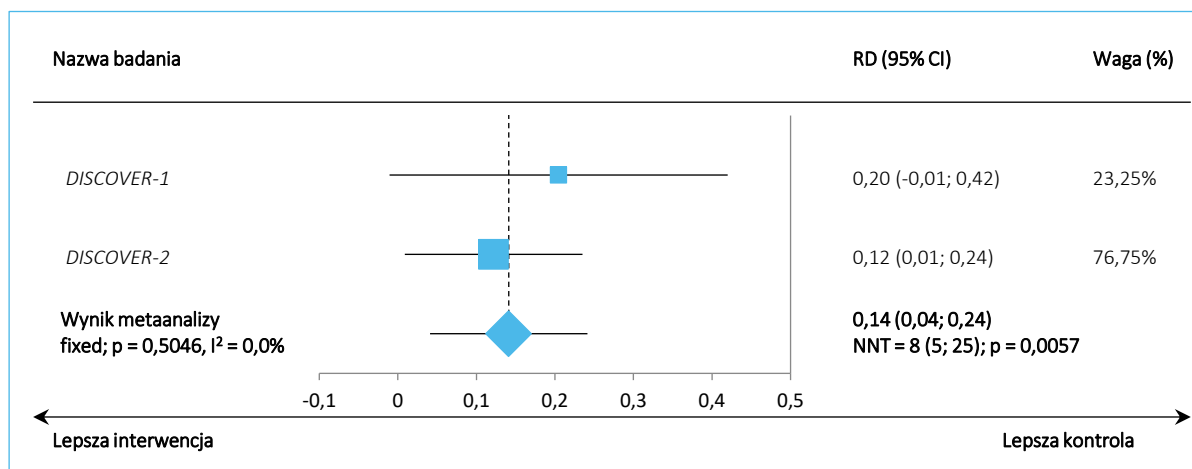
Wykres 318. Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



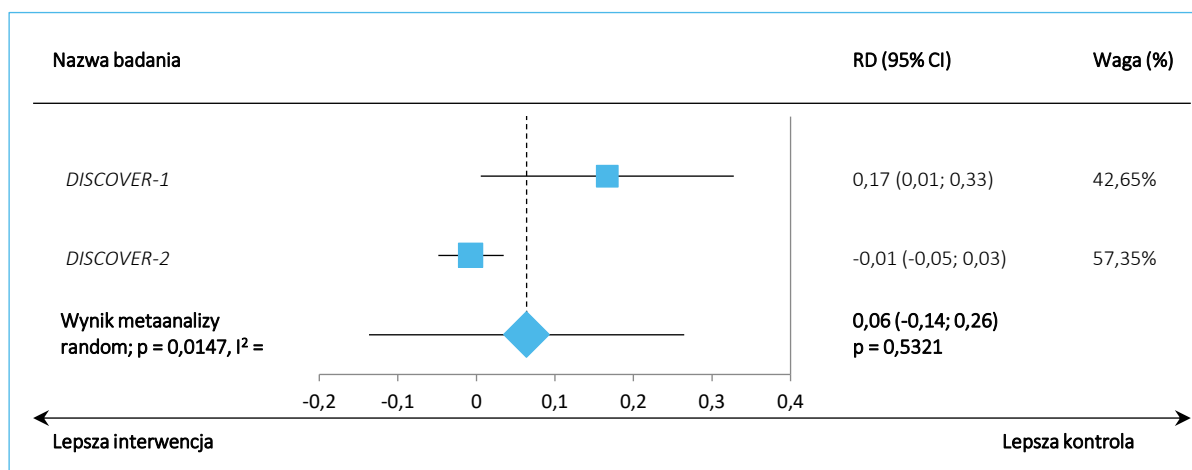
Wykres 319. Odsetek chorych z BASDAI20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



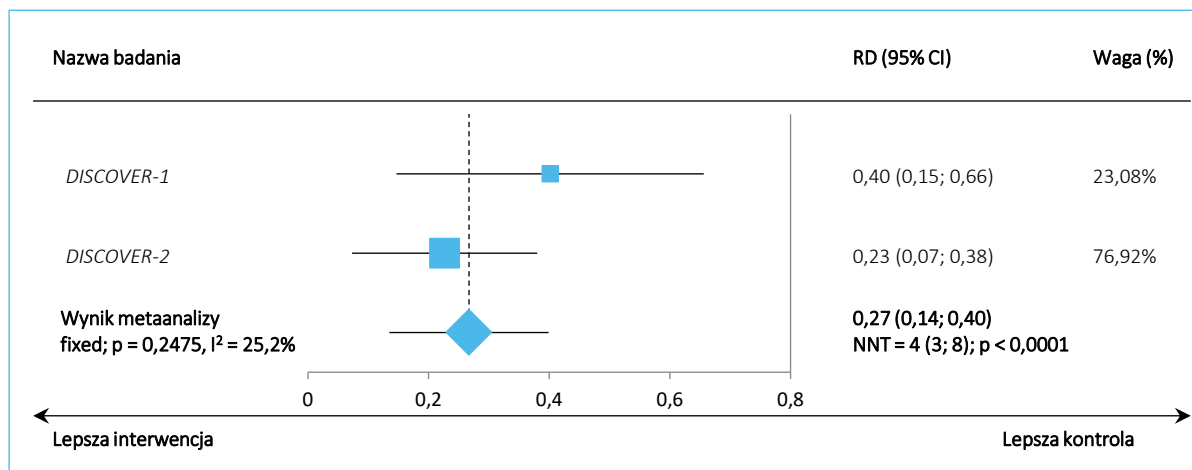
Wykres 320. Odsetek chorych z BASDAI70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 321. Odsetek chorych z BASDAI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

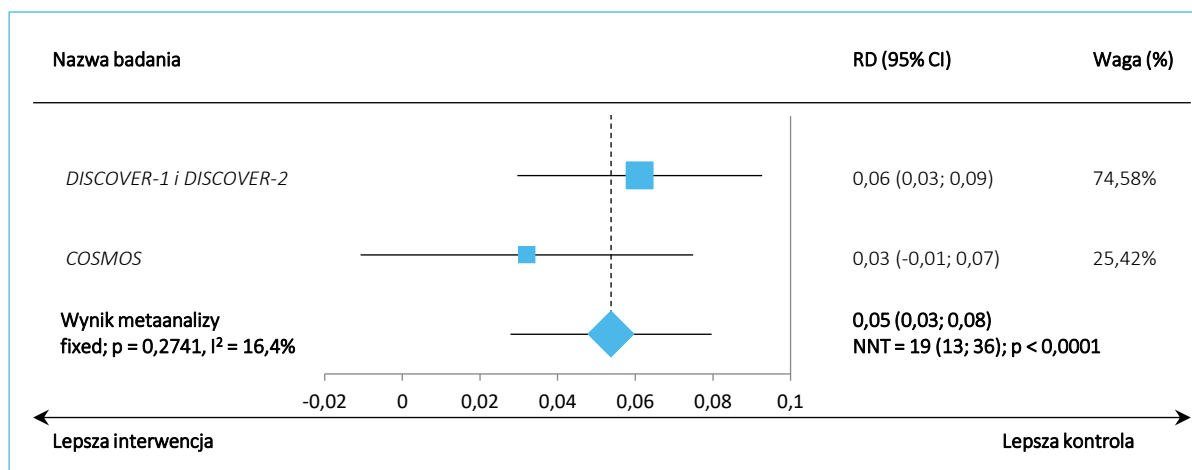


Wykres 322. Odsetek chorych z  $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



### 15.2.9 Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczykowego zapalenia stawów DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)

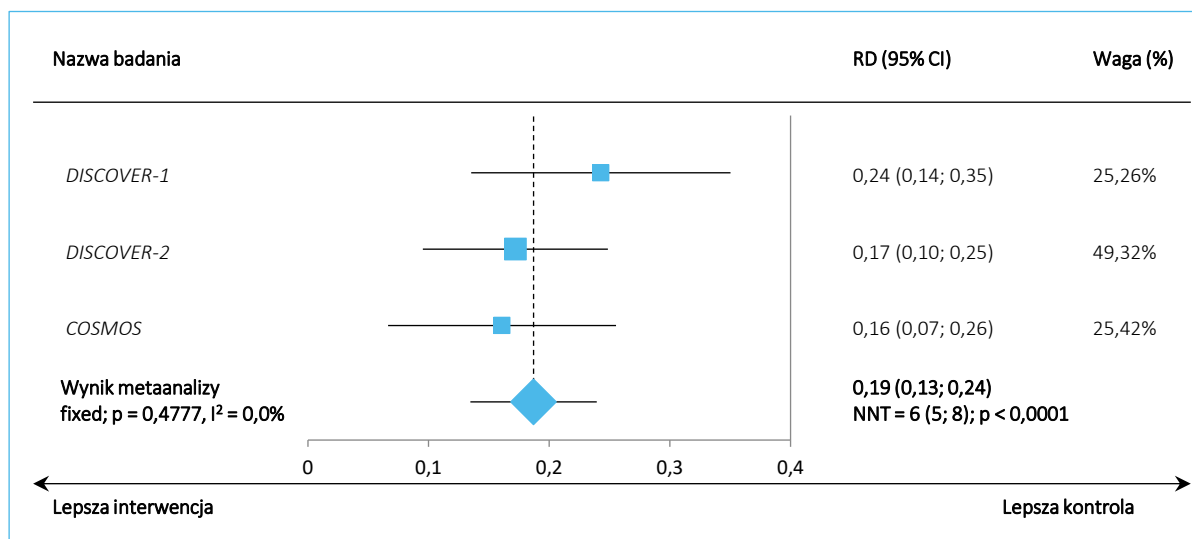
Wykres 323. Odsetek chorych z remisją DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



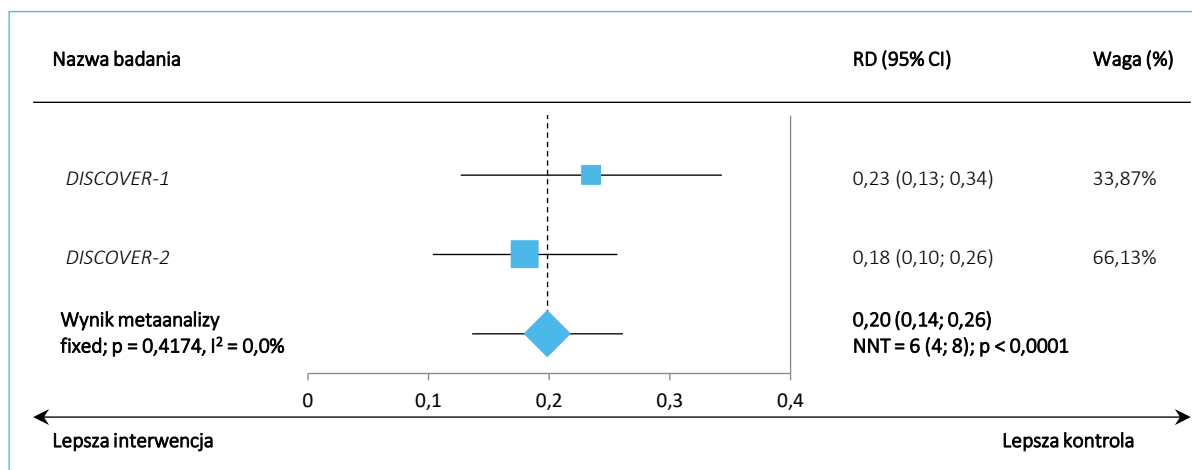
Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Wykres 324. Odsetek chorych z DAPSA LDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

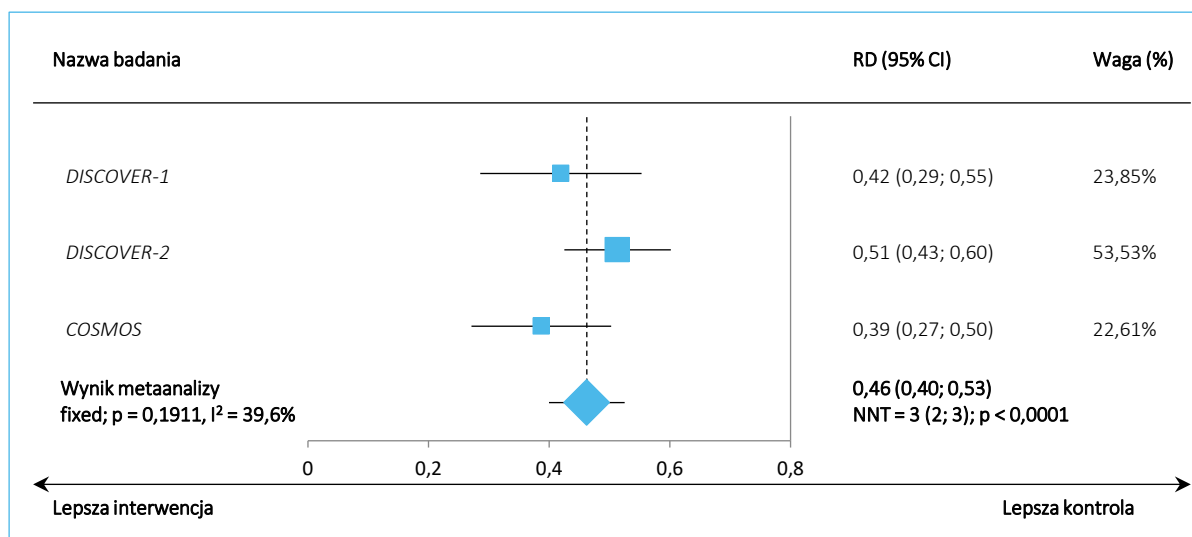


Wykres 325. Odsetek chorych z LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

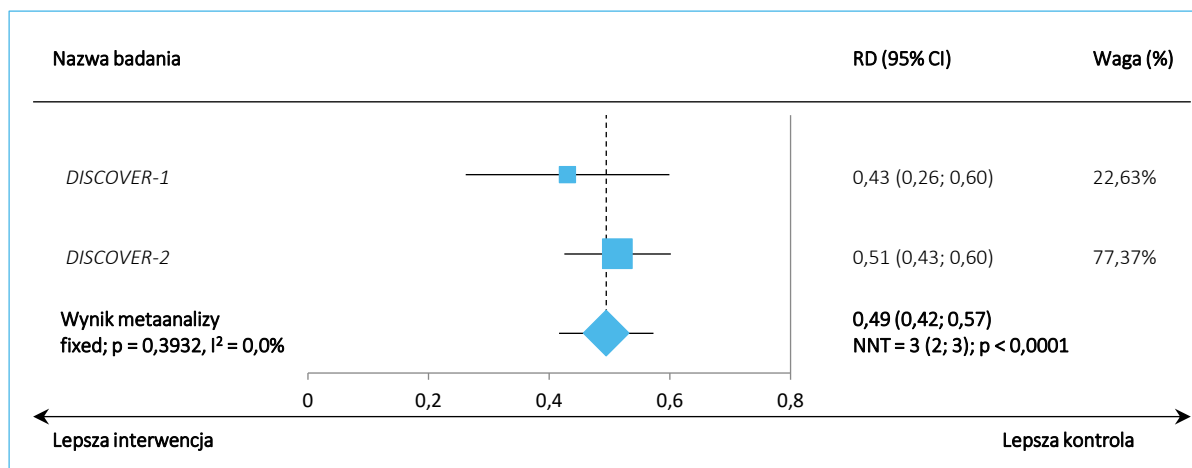


### 15.2.10 Odpowiedź łuszczycy na leczenie w ogólnej ocenie badacza (IGA, z ang. *Investigator Global Assessment*)

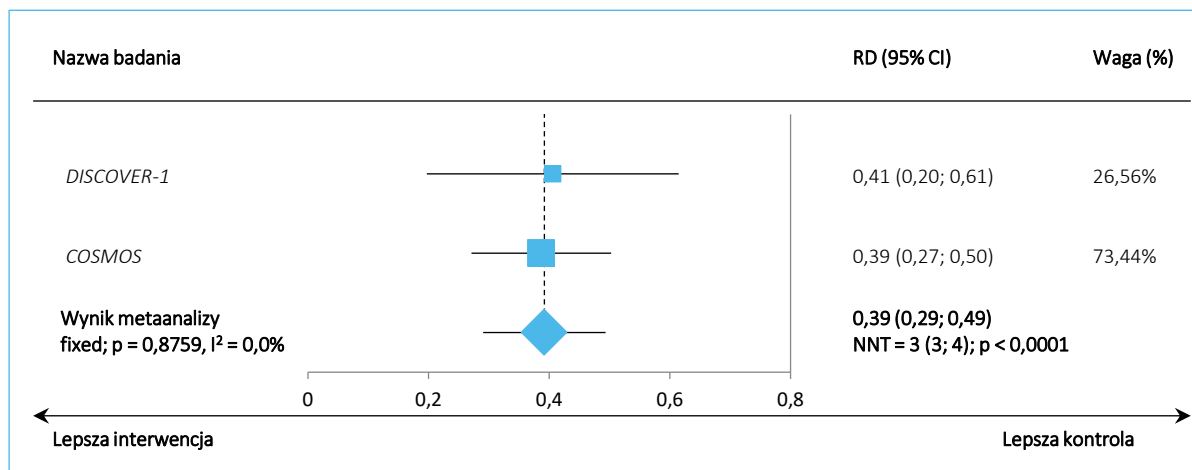
Wykres 326. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



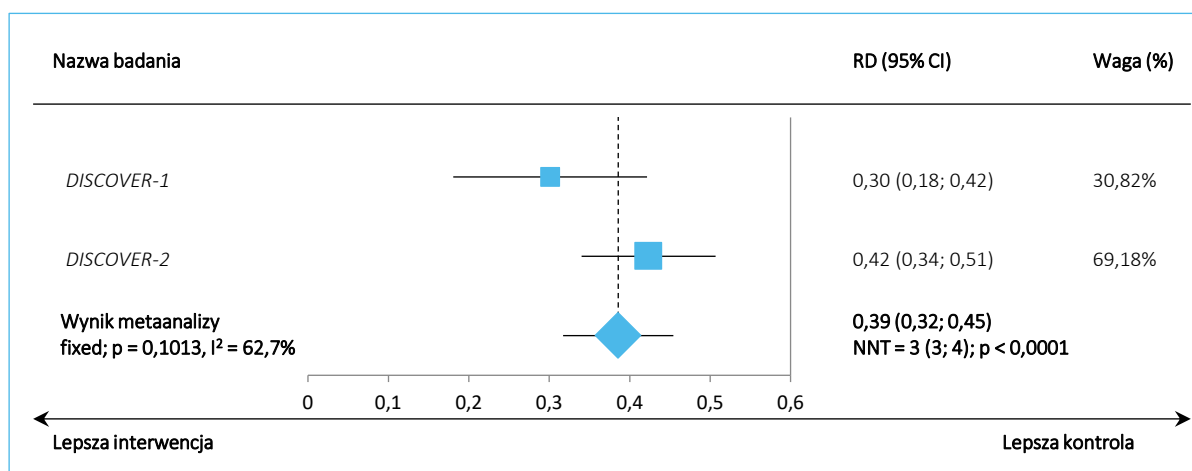
Wykres 327. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 328. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



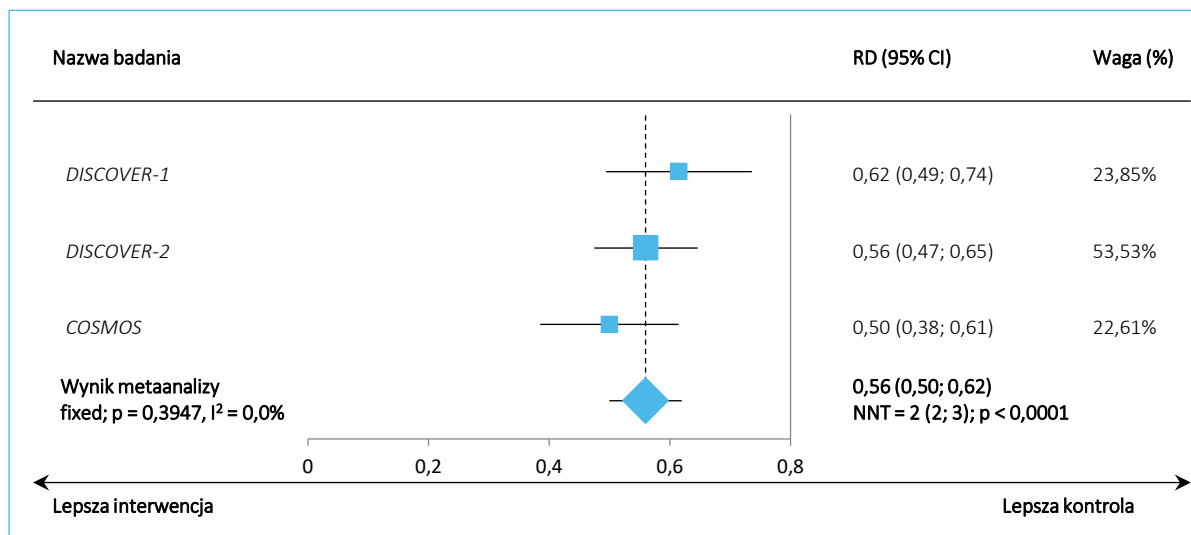
Wykres 329. Odsetek chorych z IGA 0 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



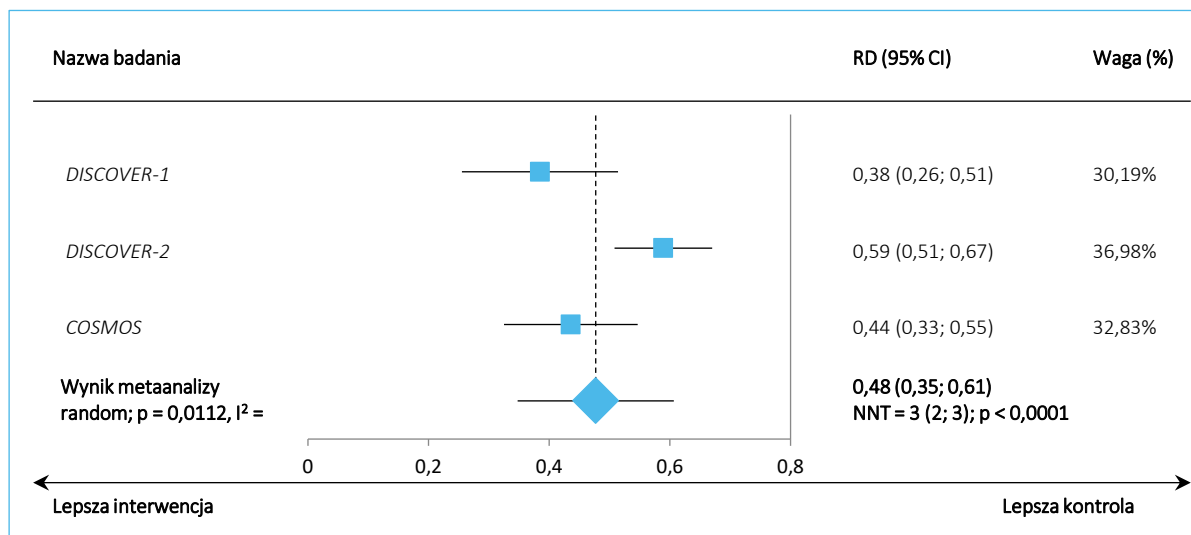


### 15.2.11 Odpowiedź wg wskaźnika PASI (*Psoriatic Area and Severity Index*)

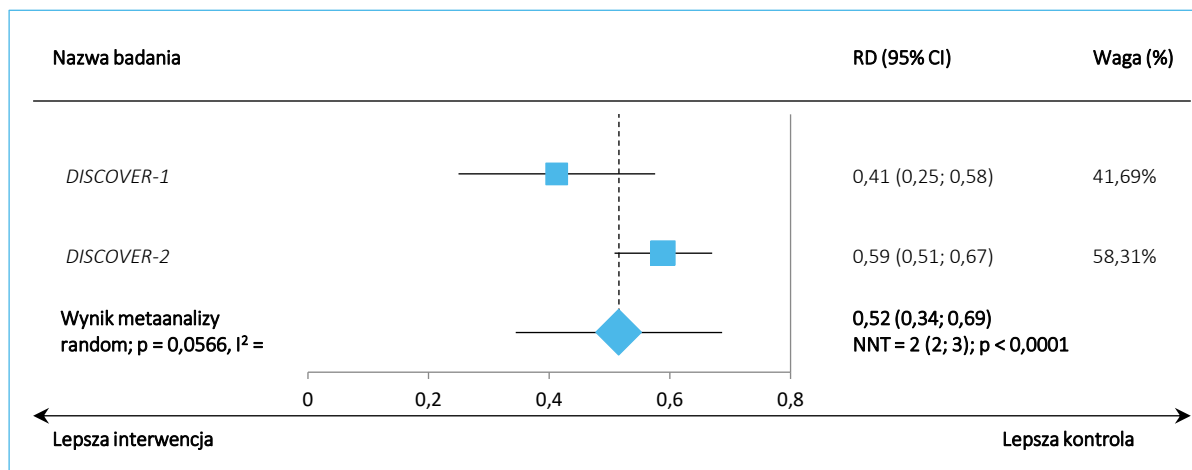
Wykres 330. Odsetek chorych z PASI75 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



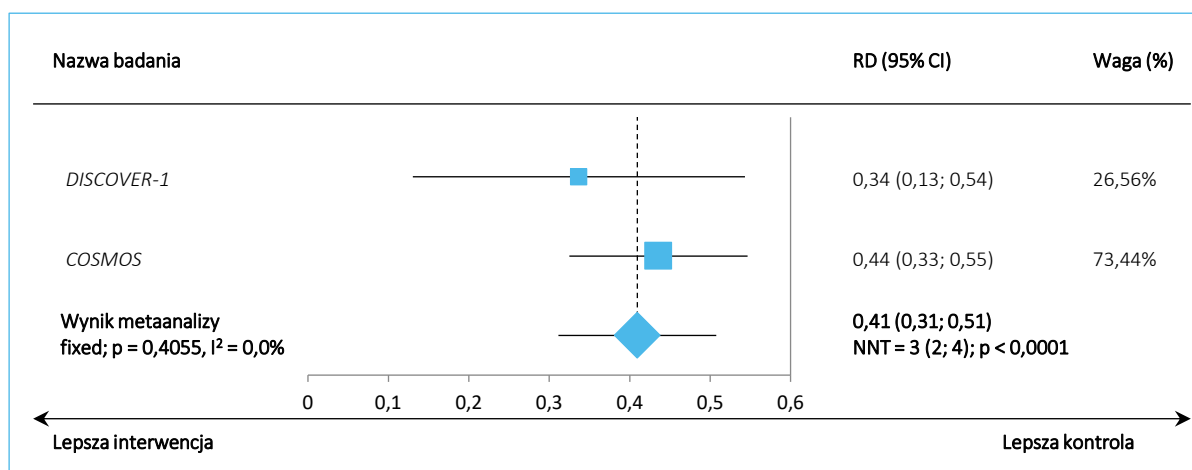
Wykres 331. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



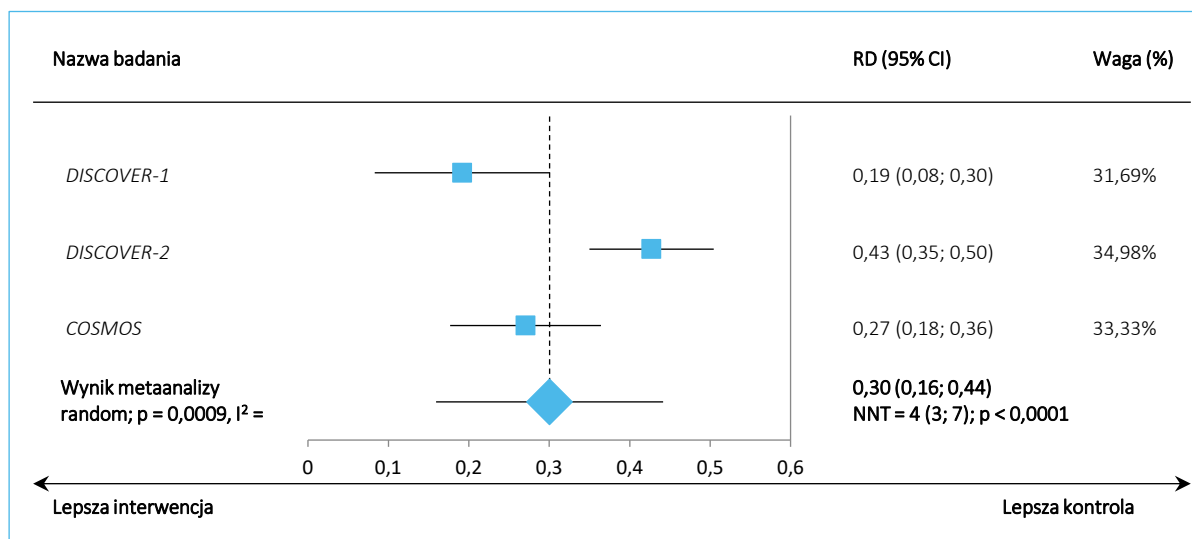
Wykres 332. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



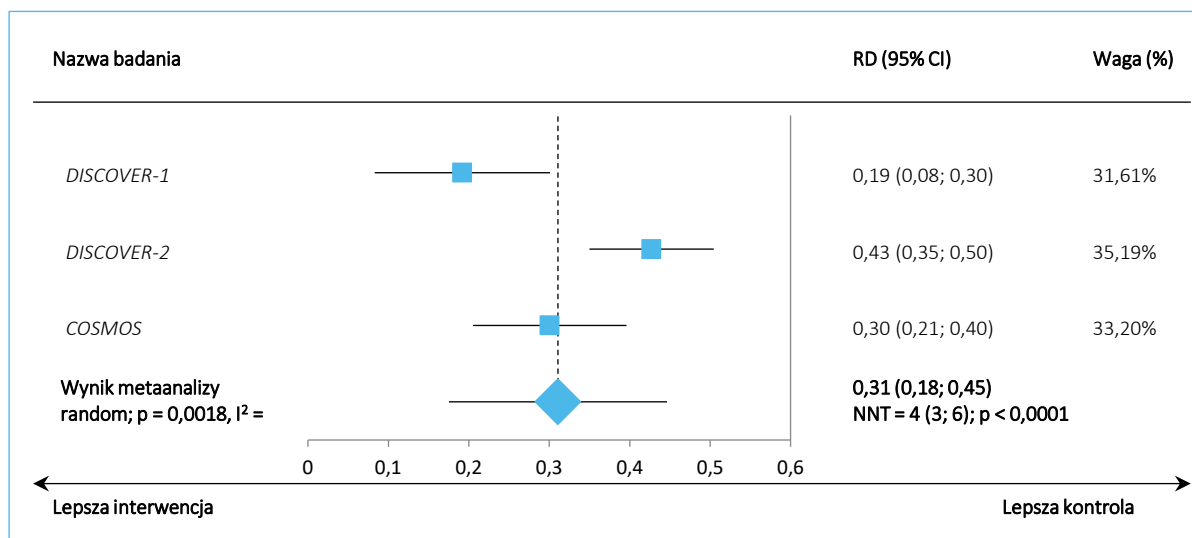
Wykres 333. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



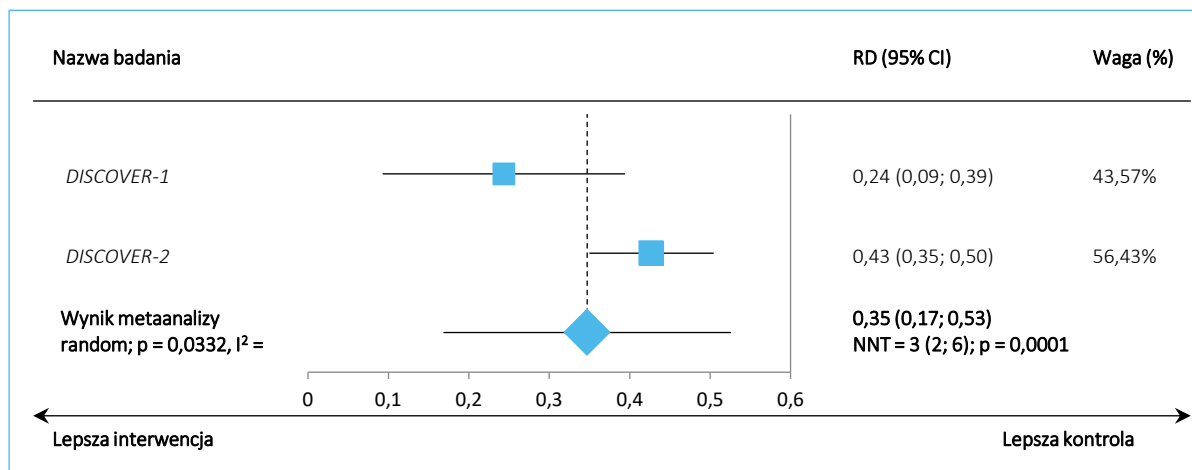
Wykres 334. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



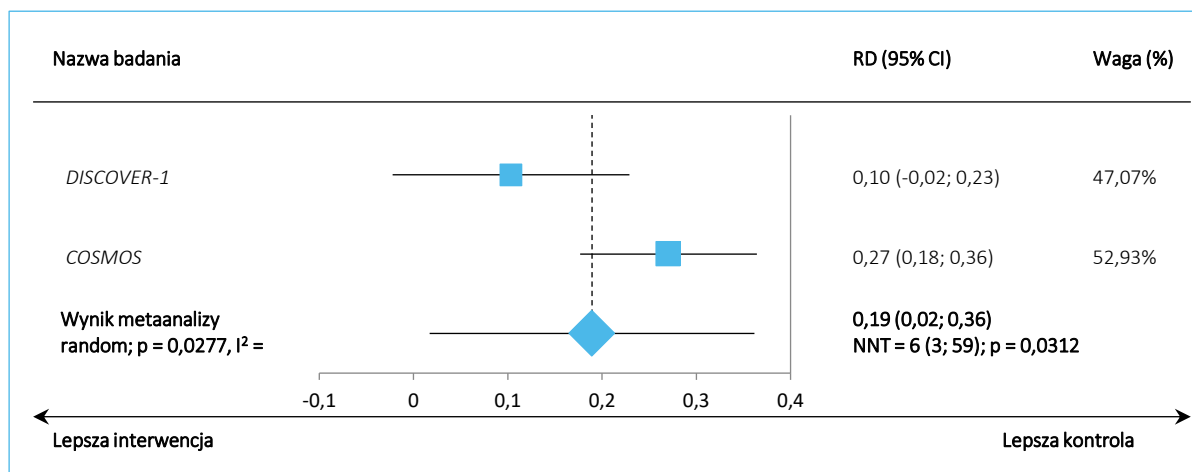
Wykres 335. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* – analiza uwzględniająca korektę EE (populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



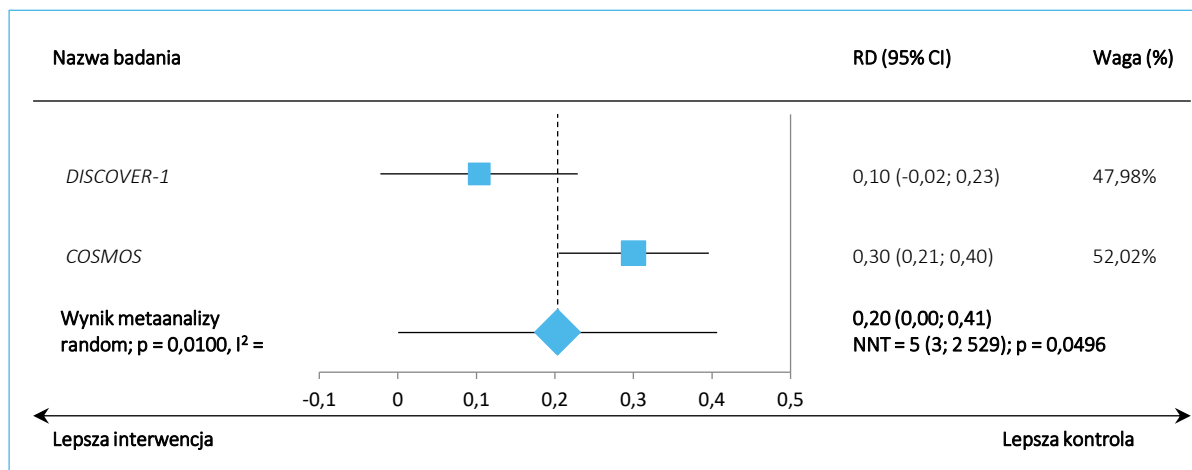
Wykres 336. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



Wykres 337. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).

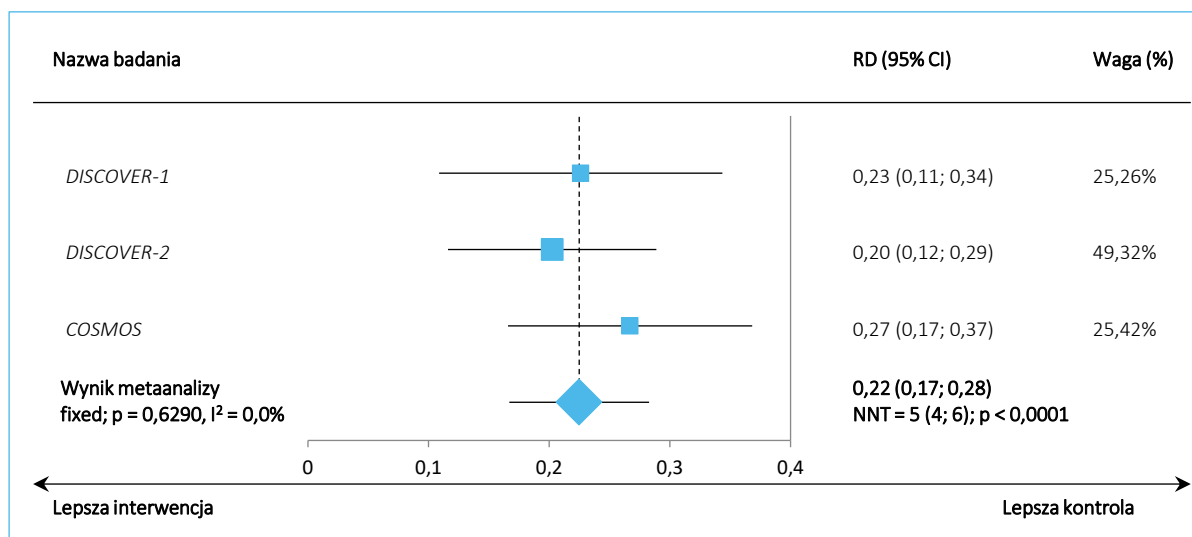


Wykres 338. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).



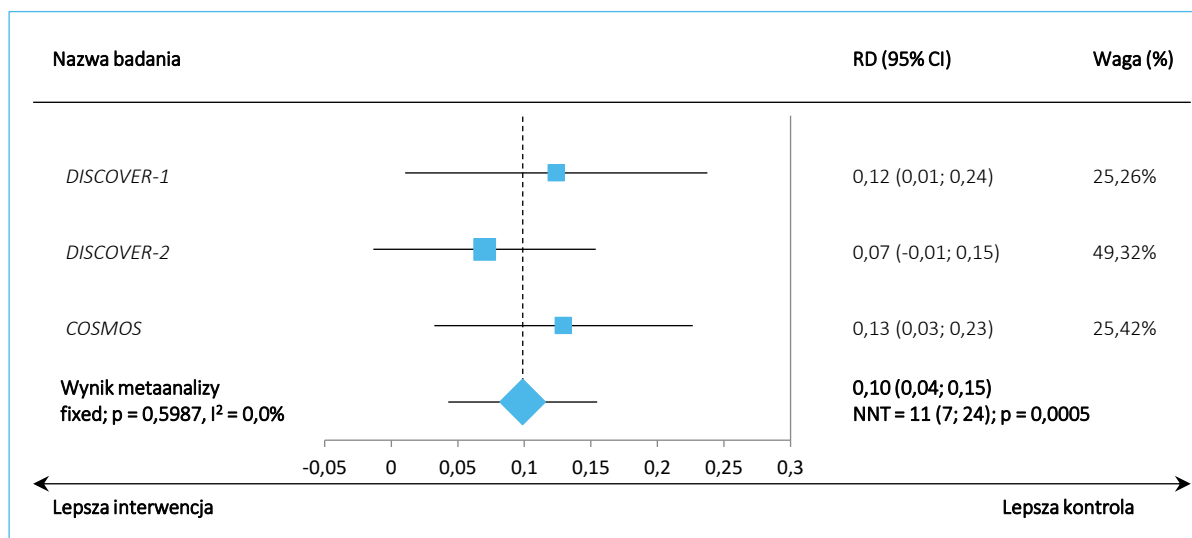
### 15.2.12 Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-Item Short-form Health Survey) – składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, Physical Component Summary)

Wykres 339. Odsetek chorych z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



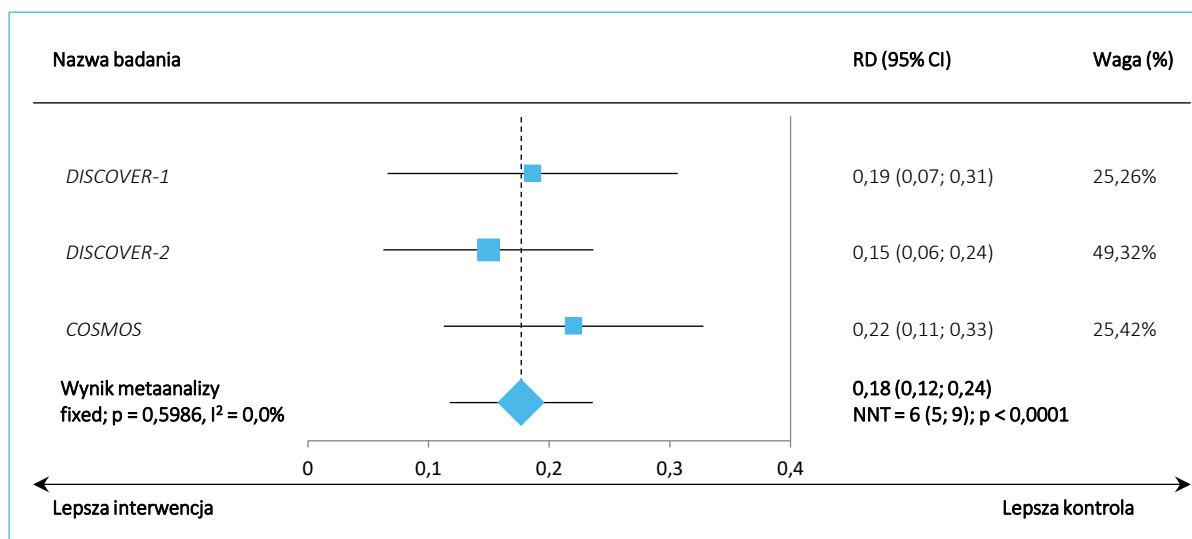
### 15.2.13 Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-Item Short-form Health Survey) – składowa dotycząca zdrowia psychicznego (MCS, Mental Component Summary)

Wykres 340. Odsetek chorych z  $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



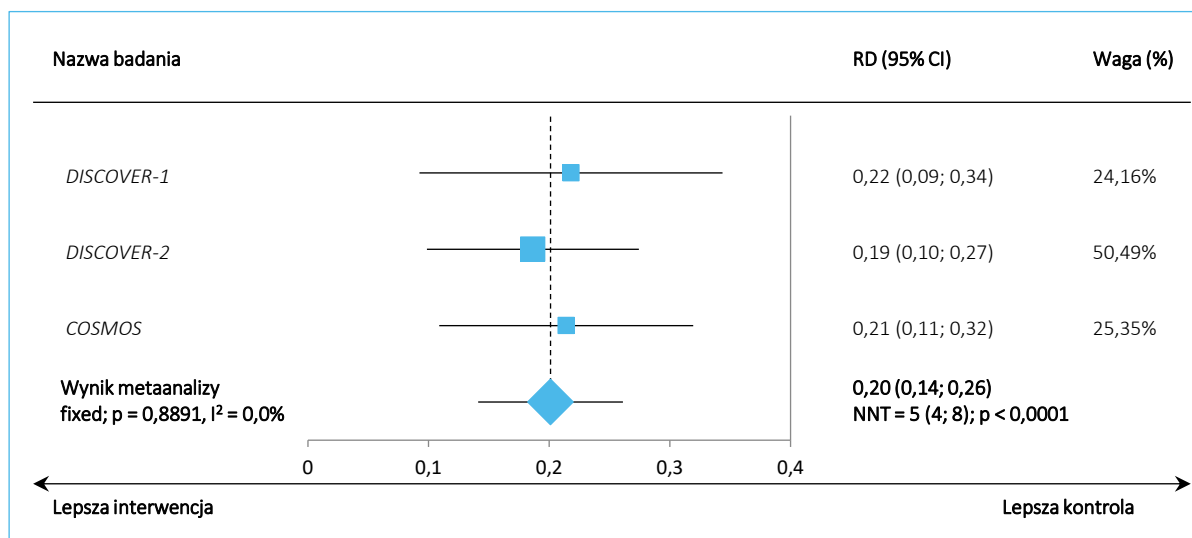
### 15.2.14 Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)

Wykres 341. Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

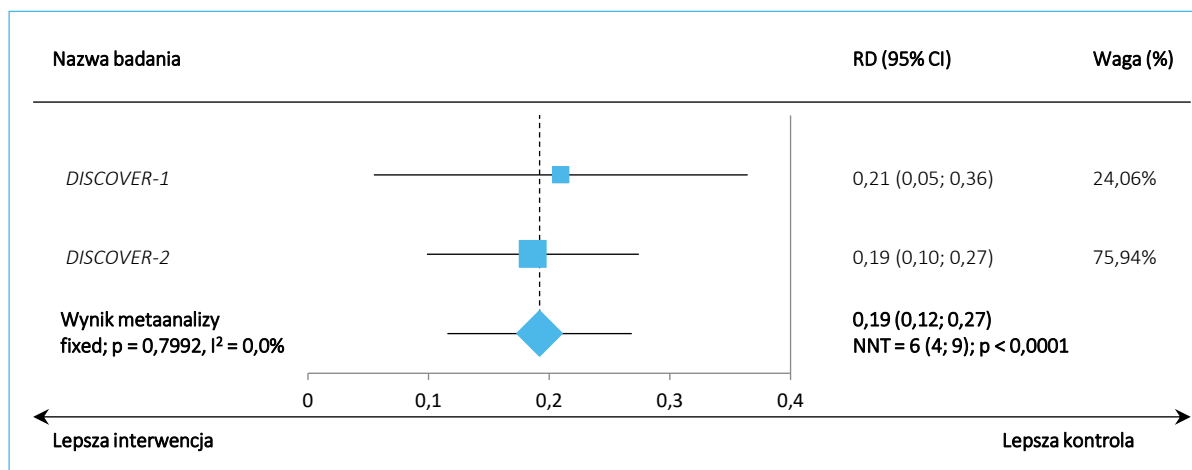


### 15.2.15 Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*)

Wykres 342. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (populacja ogólna, GUS 100 Q8W).

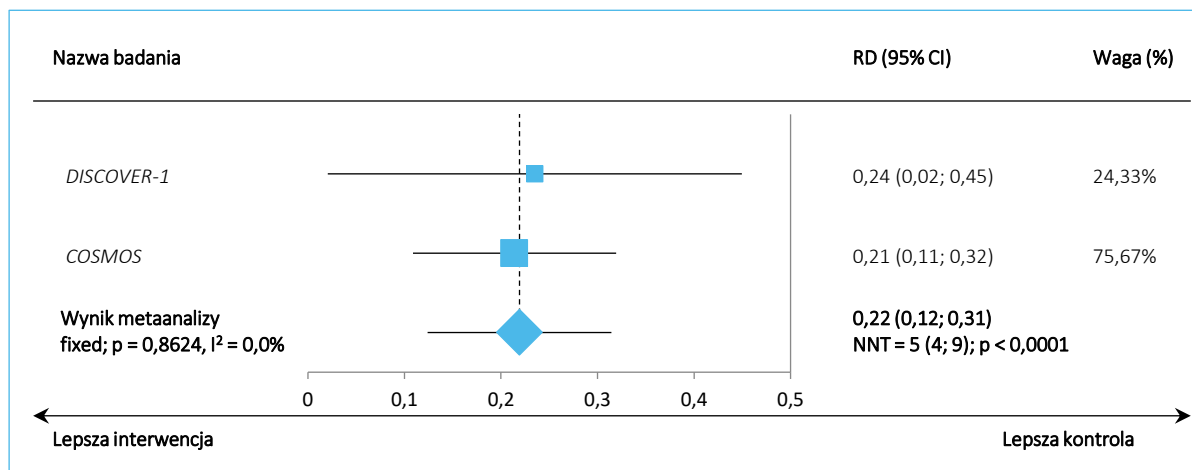


Wykres 343. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o  $\geq 0,35$  w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).



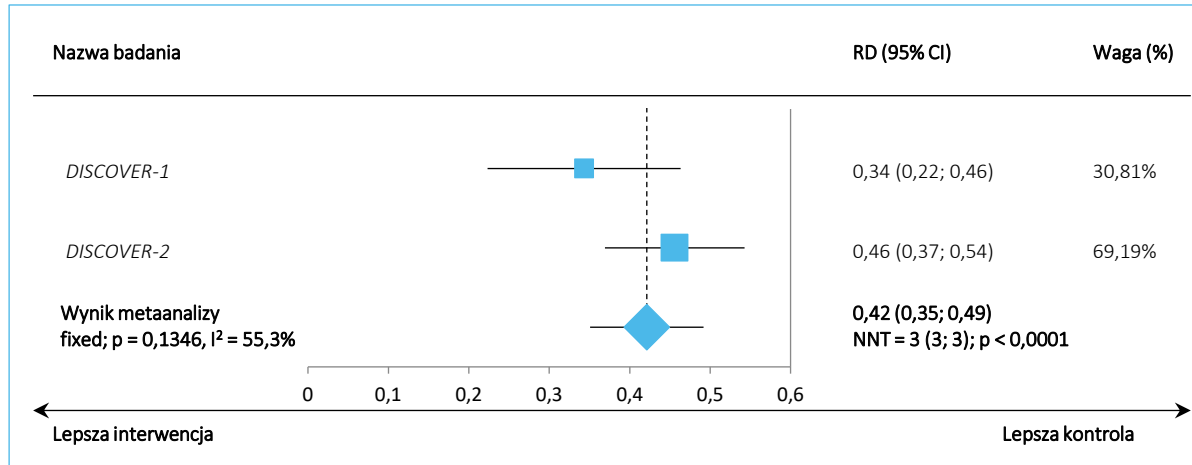


Wykres 344. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *COSMOS* (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).

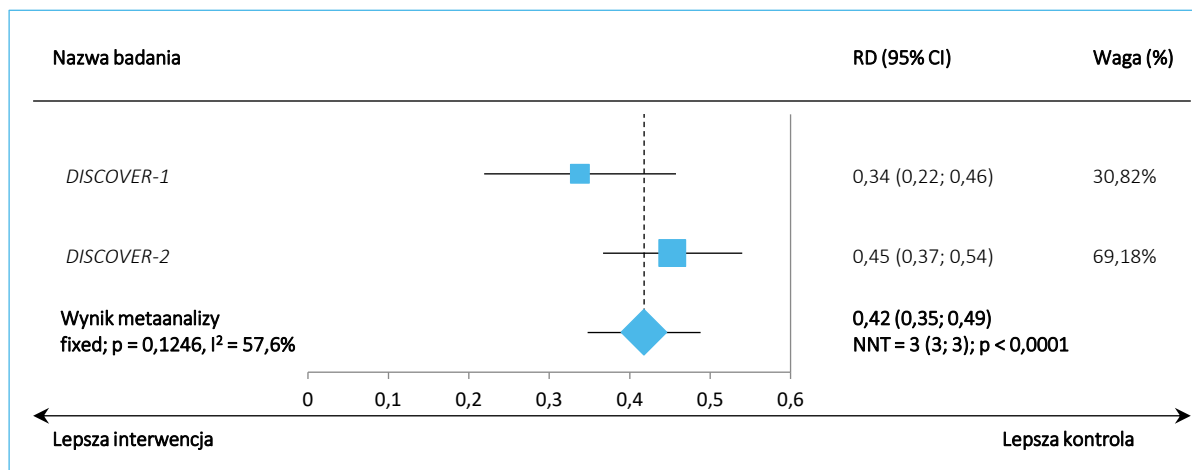


### 15.2.16 Złożone punkty końcowe

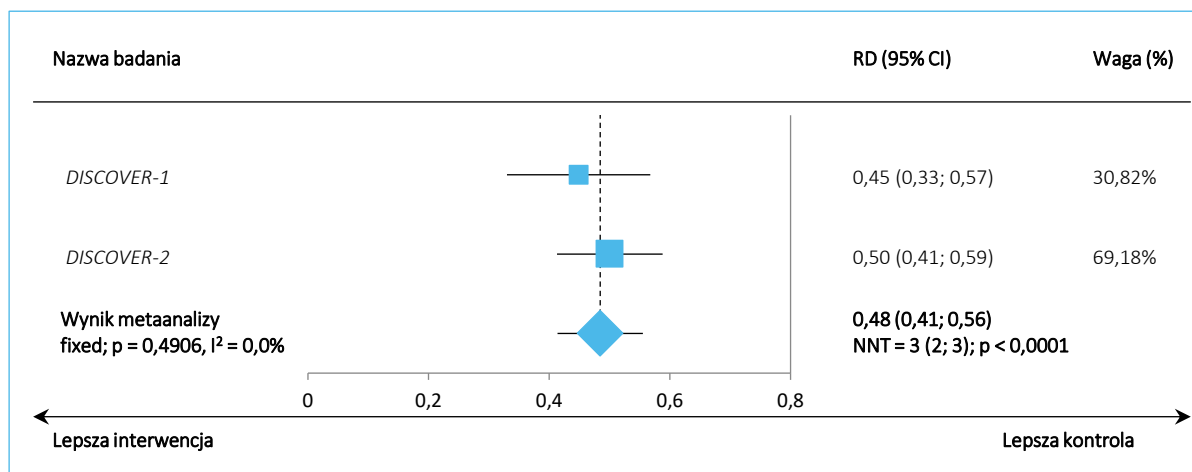
Wykres 345. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (poddani ocenie tych punktów końcowych) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).



Wykres 346. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (analiza z imputacją danych) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

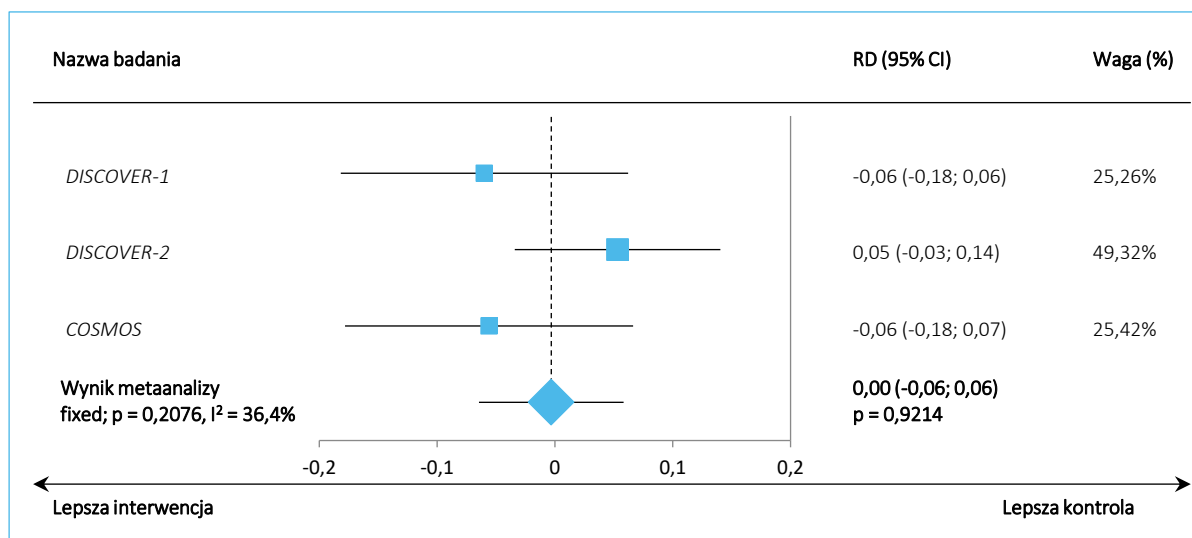


Wykres 347. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).

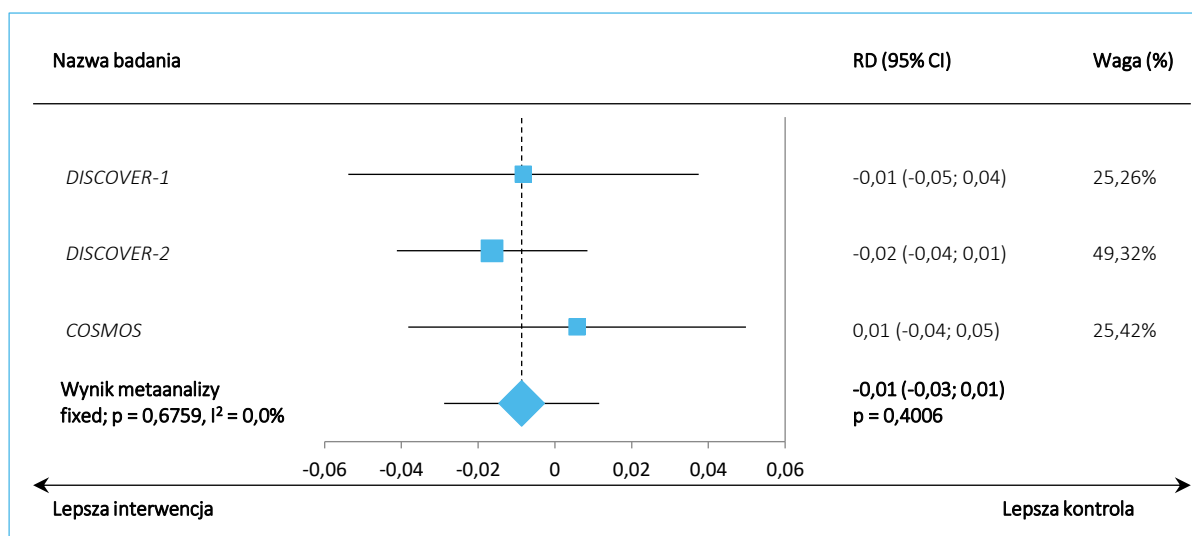


### 15.2.17 Bezpieczeństwo

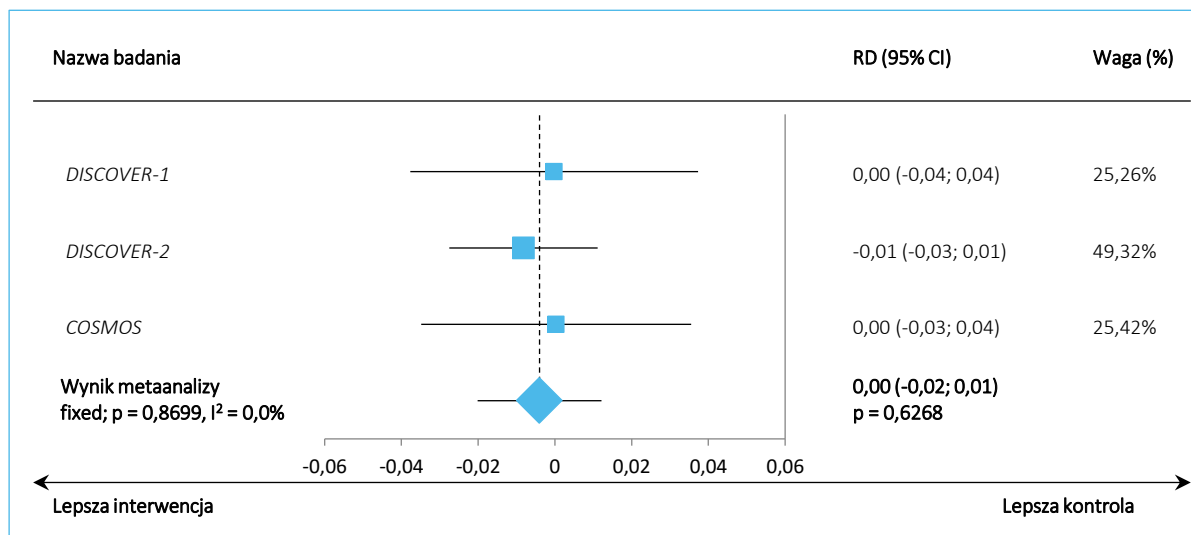
Wykres 348. Odsetek chorych z jakimikolwiek AEs w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



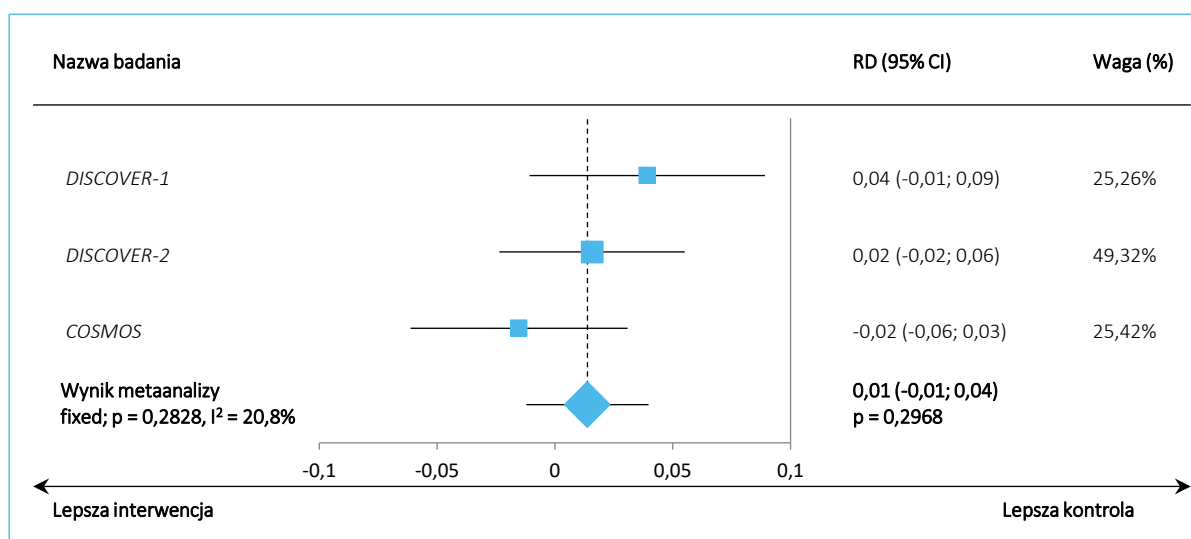
Wykres 349. Odsetek chorych z ciężkimi (*serious*) AEs w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



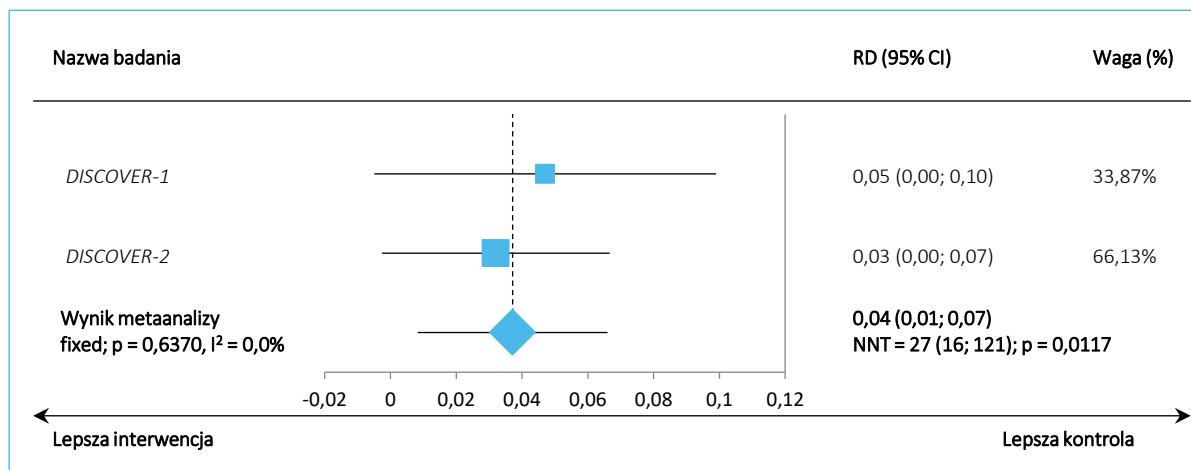
Wykres 350. Odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



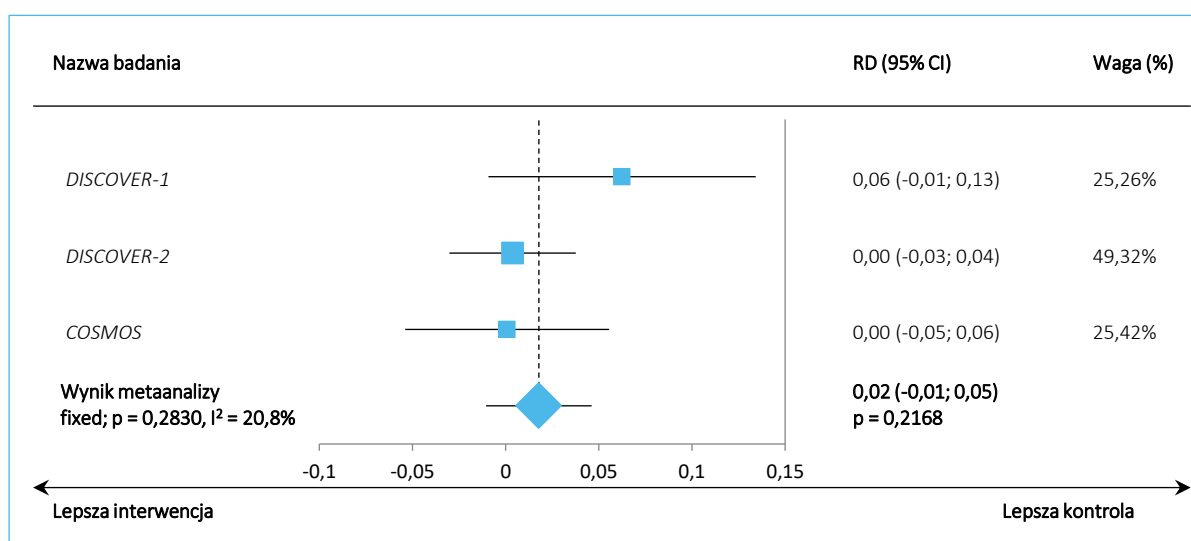
Wykres 351. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



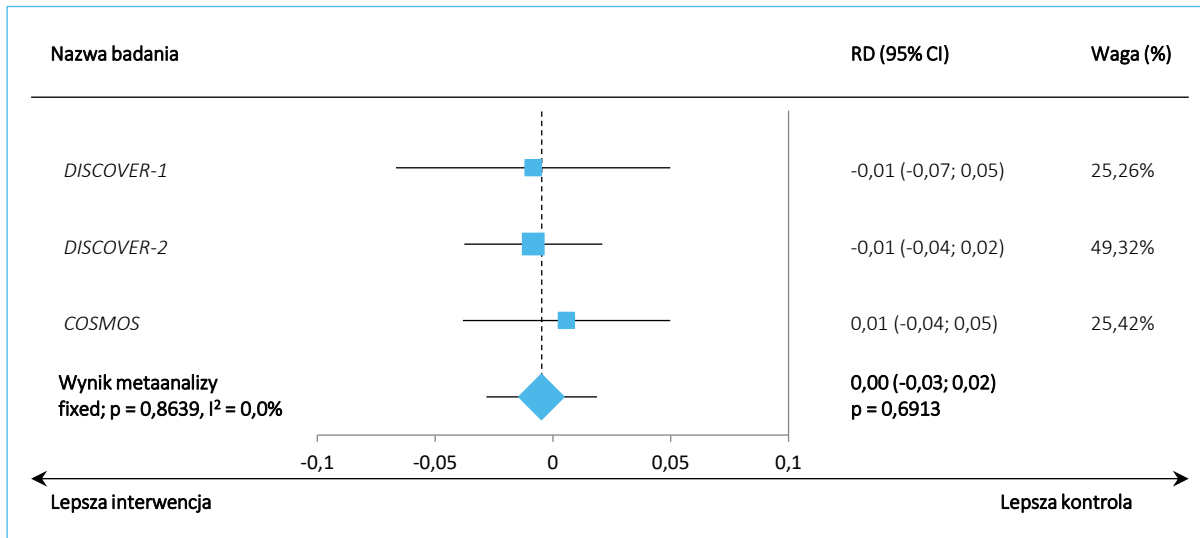
Wykres 352. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (GUS 100 Q8W).



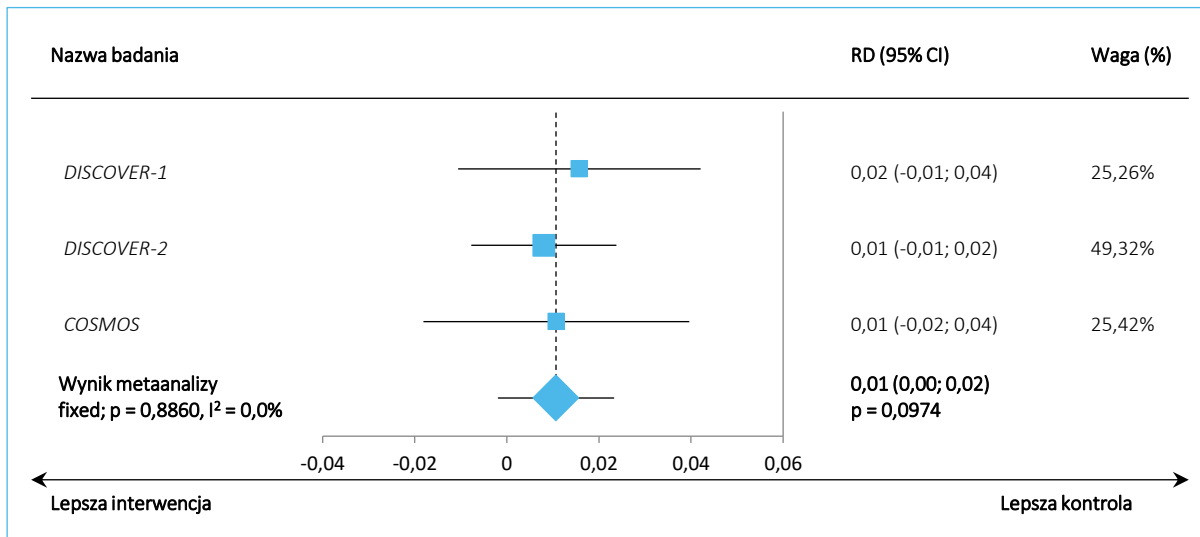
Wykres 353. Odsetek chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i gardła w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



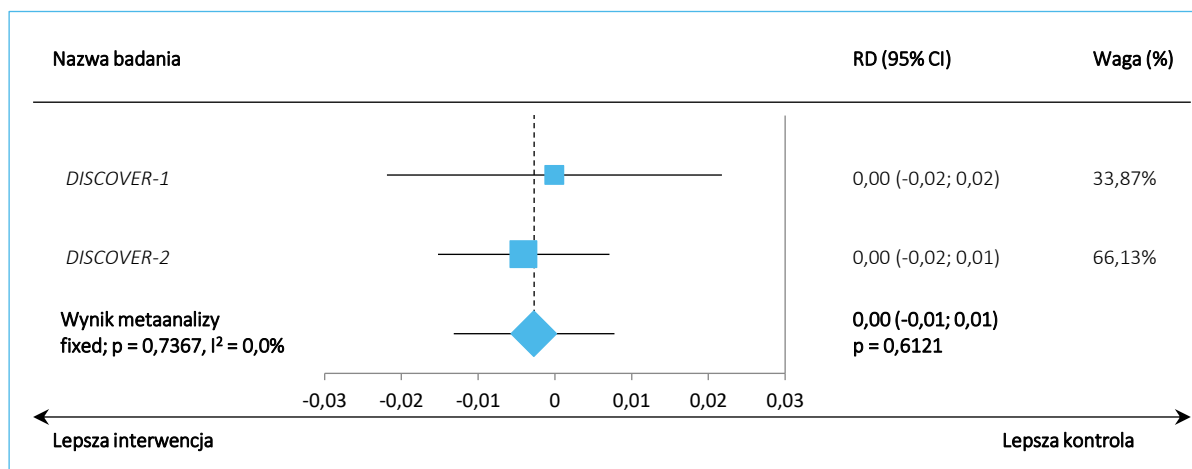
Wykres 354. Odsetek chorych z zakażeniem górnych dróg oddechowych w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



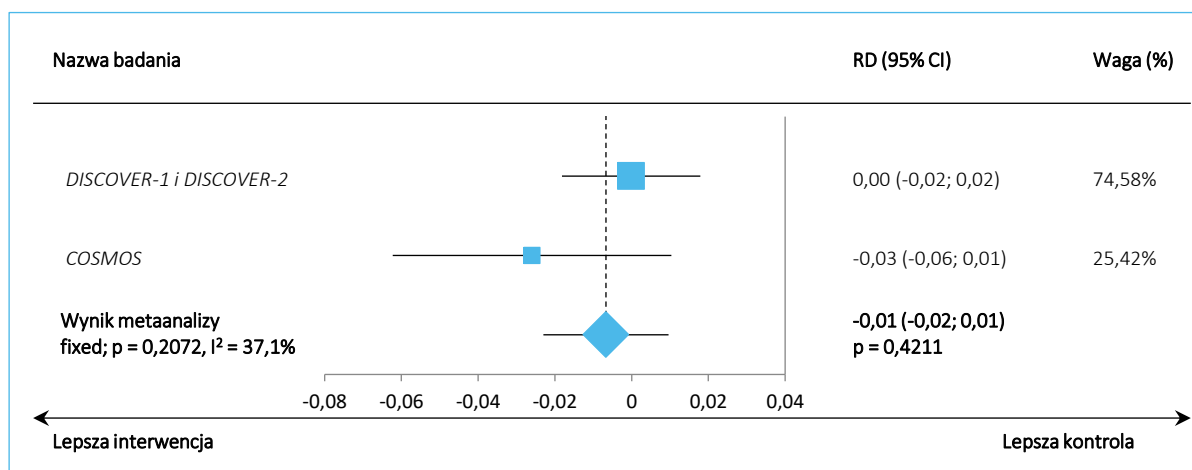
Wykres 355. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu iniekcji w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



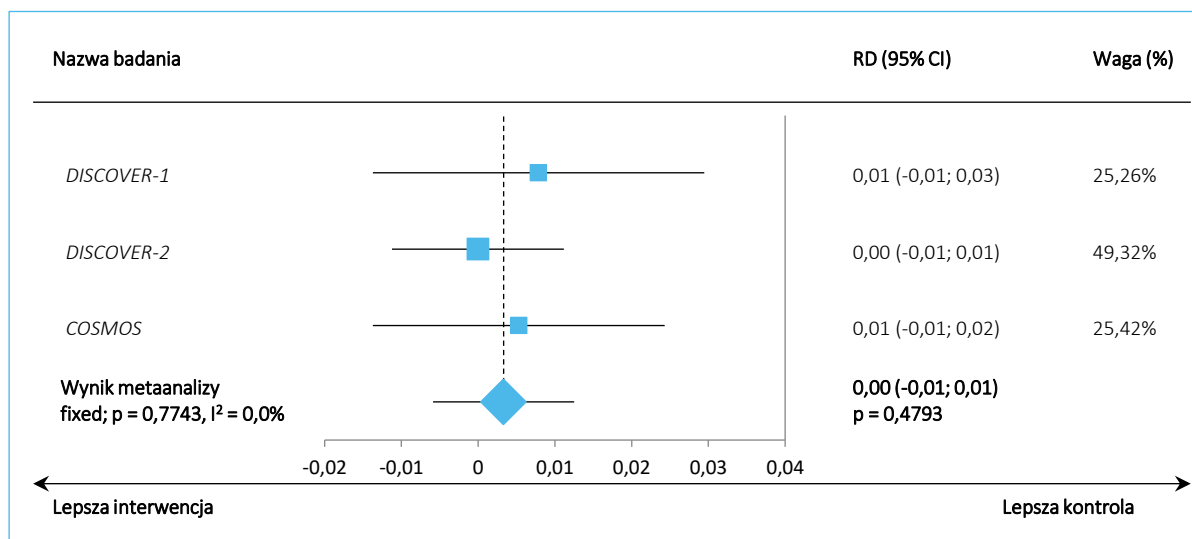
Wykres 356. Odsetek chorych z myślami samobójczymi w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* (GUS 100 Q8W).



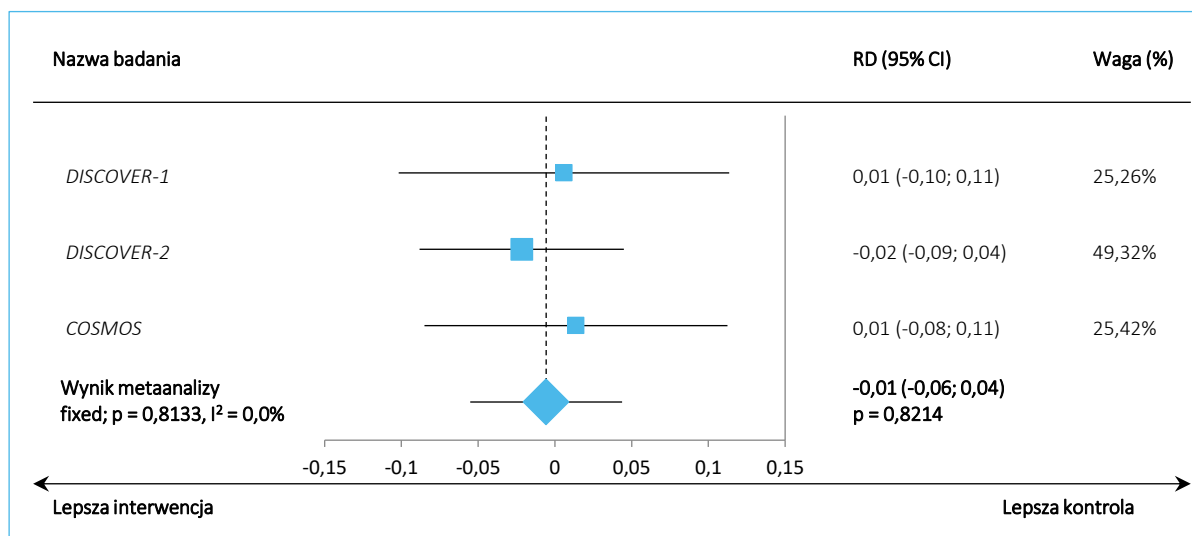
Wykres 357. Odsetek chorych z nadciśnieniem w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* oraz *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Wykres 358. Odsetek chorych z nowotworami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).

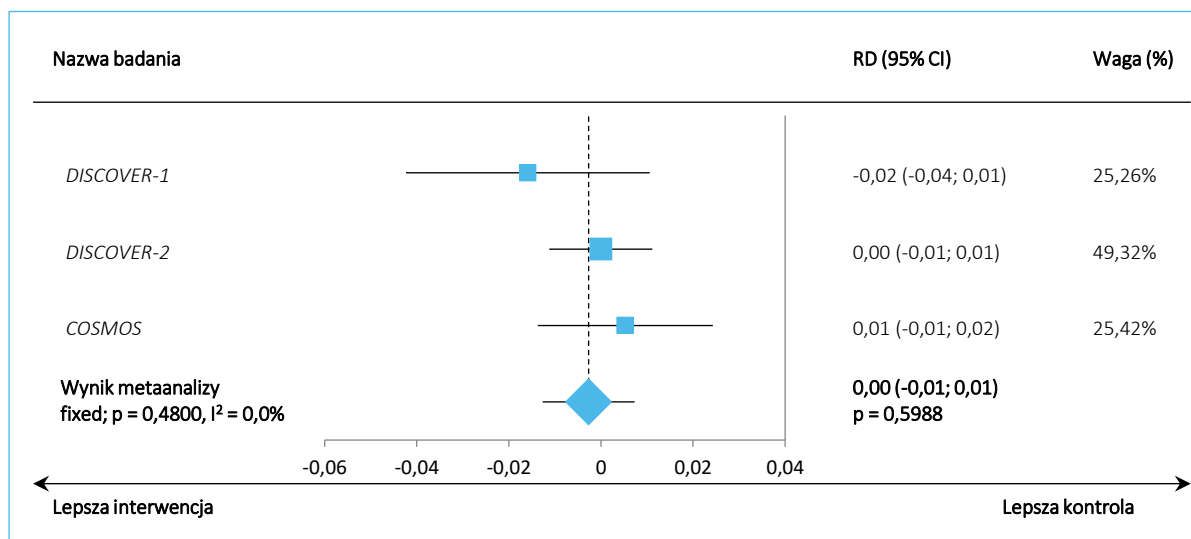


Wykres 359. Odsetek chorych z zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).





Wykres 360. Odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W).



Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 15.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 15.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 171. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b <sup>8</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 172. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 173. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie N/PN	ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>				
<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>				
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 174. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

Tabela 175. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 176. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 177. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### 15.3.2 Ocena *risk of bias* wg NICE

Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez NICE (*NICE 2017*) badania kliniczne przedkładane w ramach wniosków o ocenę efektywności technologii medycznych powinny zostać ocenione w zakresie *risk of bias* zgodnie z poniżej zaprezentowaną poniżej listą pytań:

1. Czy metoda randomizacji była odpowiednia?
2. Czy alokacja została odpowiednio ukryta?
3. Czy grupy były podobne na początku badania pod względem czynników prognostycznych, np. nasilenia choroby?
4. Czy świadczeniodawcy, uczestnicy i oceniający wyniki podlegali zaślepieniu na przydział leczenia? Jeśli którakolwiek z tych osób nie była ślepa na przydział leczenia, jaki może być prawdopodobny wpływ na ryzyko?
5. Czy wystąpiły nieoczekiwane nierównowagi w utracie pacjentów z badania między grupami? Jeśli tak, czy zostały wyjaśnione lub zastosowano metody dopasowania?
6. Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy zmierzili więcej wyników niż podali?
7. Czy analiza obejmowała analizę ITT? Jeśli tak, czy było to właściwe i czy zastosowano odpowiednie metody w celu uzupełnienia brakujących danych?

### 15.3.3 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 178. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^</li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 15.3.4 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 179. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 15.3.5 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).



---

Tabela 180. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

### Dobór pacjentów

#### 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

#### 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

#### 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

#### 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

### Czynniki zakłócające

#### 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

---

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
  - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - nie podano
-

Tabela 181. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

### 15.3.6 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),

- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 182. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana  plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>		uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone  2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> )  oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji  oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających  oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych  oraz



Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>		jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

## 15.4 Opis narzędzi stosowanych do pomiaru punktów końcowych w badaniach nad leczeniem chorych z ŁZS

### 15.4.1 *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Skala PASI ocenia rozległość i nasilenie zmian skórnych. Rumieniowi, grubości wykwitów i nawarstwieniu łuski przypisuje się ocenę od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocne nasilenie zmian), natomiast zajęciu powierzchni ciała w czterech lokalizacjach (głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne) przypisuje się od 0 (< 10% powierzchni) do 6 (90-100% powierzchni) punktów. Łączny wynik w skali może wynosić od 0 do 72 punktów, przy czym wyższa punktacja oznacza większe nasilenie zmian skórnych (Bożek 2016).

Dostępna literatura wskazuje, że skala PASI charakteryzuje się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością, choć posiada także pewne ograniczenia, jak np. niska wrażliwość w przypadku choroby nisko lub średnio nasilonej z zajęciem niewielkiej procentowej powierzchni ciała, nieliniowa zależność między nasileniem choroby a wynikiem PASI czy nieuwzględnianie zmian w niektórych okolicach ciała istotnych z perspektywy pacjenta (np. ręce). Mimo to, jako najczęściej stosowana i najpowszechniej znana, uważana jest za złoty standard w ocenie nasilenia objawów łuszczycy, z którym powinny korelować wszystkie nowe skale. W badaniach klinicznych coraz częściej stosuje się wskaźnik PASI-90, oznaczający 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu (Bożek 2016, Robinson 2011).

### 15.4.2 *Investigator's Global Assessment (IGA)*

Skala IGA (inaczej PGA, z ang. *Physician's Global Assessment*) jest jedną z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych. Oceniane jest w niej średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku, zazwyczaj w 5-, 6- lub 7-stopniowej skali, obejmującej kategorie takie jak: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone. W niektórych wersjach skali uwzględnione są pośrednie kategorie nasilenia zmian: prawie bez zmian, łagodne do umiarkowanego czy umiarkowane do ciężkiego. Istnieją dwie formy skali IGA: statyczna, służąca do jednorazowej oceny oraz dynamiczna, stosowana w celu określenia poprawy względem oceny początkowej po zastosowanym leczeniu. Ocenę skuteczności określa się 2-stopniową redukcją w wyniku IGA lub osiągnięciem wyniku „bez zmian” lub „prawie bez zmian” (PGA 0 lub 1) (Bożek 2016).

Istotną zaletą skali IGA jest jej prostota i łatwa interpretacja, choć dane dotyczące zmienności wyników przy ocenie przez różnych lekarzy są niejednoznaczne. Znacznym ograniczeniem pozostaje istnienie wielu wersji tej skali, co utrudnia porównywanie wyników między badaniami, a także brak możliwości określenia małych zmian nasilenia objawów. Ponadto w skali tej nieuwzględniana jest powierzchnia skóry zajęta chorobą (*Bożek 2016, Robinson 2011*).

### 15.4.3 Kryteria odpowiedzi wg *American College of Rheumatology* (ACR20/50/70)

Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez *American College of Rheumatology* opierają się na ocenie 7 parametrów ocenianych przez lekarza lub pacjenta (*Felson 1995*). ACR20 jest złożonym punktem końcowym zdefiniowanym poprzez spełnienie wszystkich wymienionych warunków:

- poprawa o  $\geq 20\%$  w liczbie tkliwych stawów;
- poprawa o  $\geq 20\%$  w liczbie obrzękniętych stawów;
- poprawa o  $\geq 20\%$  w co najmniej 3 z 5 wymienionych:
  - ocena bólu przez pacjenta;
  - ocena aktywności choroby przez pacjenta;
  - ocena aktywności choroby przez lekarza;
  - ocena funkcjonowania fizycznego przez pacjenta;
  - poziom wskaźników stanu zapalnego (OB lub CRP) (*Felson 1995*).

Analogicznymi punktami końcowymi dla oceny odpowiedzi klinicznej są ACR50 i ACR70, oparte o odpowiednio 50- i 70-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych parametrów (*Felson 1998*).

### 15.4.4 *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PSARC)

Skala PSARC to złożony wskaźnik odpowiedzi klinicznej, oceniany na podstawie liczby tkliwych lub obrzękniętych stawów (oceniane jest łącznie odpowiednio 68 i 66 stawów) oraz ocenie ogólnego stanu chorego przez pacjenta oraz lekarza w 5-stopniowej skali Likerta (niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta). Osiągnięcie odpowiedzi klinicznej stwierdza się, gdy spełnione są co najmniej 2 z 4 poniższych warunków (w tym co najmniej 1 spośród tych oceniających liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów):

- obniżenie liczby tkliwych stawów o co najmniej 30%;

- obniżenie liczby obrzękniętych stawów o co najmniej 30%;
- poprawa wyniku oceny stanu chorego przez lekarza o co najmniej 1;
- poprawa wyniku samooceny stanu chorego o co najmniej 1 (*Mease 2011a*).

Dodatkowym warunkiem stwierdzenia odpowiedzi klinicznej jest brak pogorszenia w zakresie wszystkich wymienionych parametrów (*Mease 2011a*).

Ograniczeniem skali PSARC jest brak uwzględnienia innych objawów łuszczycowego zapalenia stawów, jak zapalenie przyczepów ścięgniętych lub zajęcia skóry oraz wysoki wskaźnik odpowiedzi stwierdzanych w grupach placebo w badaniach klinicznych, przez co jest używana przeważnie jako drugorzędowy punkt końcowy (*Mease 2011a*).

#### 15.4.5 Ocena radiologiczna metodą Sharpa w modyfikacji ven der Heijde (vdh-S)

Skala vdh-S umożliwia ocenę nasilenia choroby na podstawie obrazu stawów i szpar stawowych w obrazowaniu rentgenowskim. Pierwotnie była używana do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po modyfikacji (polegającej na uwzględnieniu w ocenie dodatkowo stawów międzypaliczkowych dalszych dłoni) może być stosowana także w przypadku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Ocena obejmuje stopień erozji stawu (nadżerki), zwężenie szpary stawowej, zwichnięcie lub podwichnięcie stawu, ankylozę, znaczną osteolizę (*gross osteolysis*) oraz obecność objawu „zastruganego ołówka” (*pencil in cup phenomenon*) w odniesieniu do określonych stawów rąk i stóp (*van der Heijde 2005*).

W przypadku stawów rąk za erozję można przyznać od 0 do 5 punktów, a dla stawów stóp od 0 do 10 punktów (od 0 do 5 punktów dla każdej strony stawu) dla poszczególnych stawów, przy czym wyższy wynik oznacza wyższy stopień erozji. Przyznaje się punkty za następujące cechy (a następnie sumuje):

- brak erozji – 0 punktów,
- niewielka erozja – 1 punkt,
- znaczna erozja nie przekraczająca linii środkowej – 2 punkty,
- znaczna erozja przekraczająca linię środkową – 3 punkty (*van der Heijde 2005*).

Zwężenie szpary stawowej można ocenić w skali od 0 do 4 punktów, według następującej punktacji:

- brak zwężenia – 0 punktów,
- asymetryczne lub minimalne zwężenie o maksymalnie 25% - 1 punkt,
- znaczne zwężenie o maksymalnie 50% - 2 punkty,
- znaczne zwężenie o 50-99% lub podwichnięcie stawu – 3 punkty,
- brak przestrzeni stawowej, cechy sugerujące ankylozę stawu lub zwichnięcie stawu – 4 punkty  
(van der Heijde 2005).

Znaczna osteoliza oraz objaw zaostrego ołówka punktowane są oddzielnie – stawom z jedną z tych cech przyznawany jest maksymalny wynik w zakresie oceny erozji oraz zwężenia szpary stawowej (van der Heijde 2005).

Maksymalny ogólny wynik dla rąk i stóp w zakresie erozji wynosi odpowiednio 200 i 120 punktów, a w zakresie zwężenia szpary stawowej odpowiednio 160 i 48 punktów. Sumaryczny wynik oceny pacjenta może wynosić przez to od 0 do 528 punktów, przy czym wyższa punktacja oznacza większe nasilenie zmian chorobowych (van der Heijde 2005).

#### 15.4.6 28-joint Disease Activity Score (DAS28)

Skala DAS28 jest szeroko stosowanym wskaźnikiem aktywności choroby, obliczanym na podstawie liczby obrzękniętych stawów (spośród 28 badanych stawów) oraz ogólnej oceny stanu pacjenta i poziomu wskaźników stanu zapalnego (CRP lub OB). Wynik oceny może wynosić od 0 do 9,4, przy czym wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby (Wells 2009).

Przy ocenie aktywności choroby można posłużyć się wskaźnikami bezwzględnyymi: wynik  $\leq 3,2$  przyjmuje się jako niską aktywność choroby, a wynik  $< 2,6$  jako próg remisji choroby (Wells 2009). Do oceny odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie opracowane zostały kryteria EULAR, uwzględniające obecny wynik w skali DAS28 oraz liczbową poprawę od wyniku wyjściowego, zgodnie z tabelą poniżej:

Tabela 183. Kryteria odpowiedzi klinicznej według EULAR przy użyciu wskaźnika DAS28 (za: Fransen 2005).

Obecny wynik DAS28	Poprawa DAS28 od wartości wyjściowej		
	$\geq 1,2$	$> 0,6$ i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
$> 3,2$ i $\leq 5,1$	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
$> 5,1$	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

### 15.4.7 *Leeds Dactylitis Index (LDI)*

Skala LDI służy do oceny nasilenia zapalenia palców u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Mierzony jest stosunek obwodu zajętego palca do niezajętego odpowiedniego palca drugiej ręki, lub, w przypadku obecności zapalenia obu palców, do wartości normatywnej opartej na średnich populacyjnych. Stosunek ten mnożony jest przez współczynnik bolesności, mierzony w skali od 0 do 3, gdzie wyższa wartość oznacza większą bolesność stawów. W uproszczonej wersji skali – **LDI basic** – bolesność jest mierzona binarnie (0 – brak tkliwości, 1 – obecna tkliwość) (Healy 2007).

### 15.4.8 *Leeds Enthesitis Index (LEI)*

Skala LEI służy do określenia stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgniętych (*enthesitis*) na podstawie obecności lub braku tkliwości w 6 lokalizacjach:

- boczne nadkłykcie obu kości ramiennych,
- przyśrodkowe kłykcie obu kości udowych,
- przyczepy obu ścięgien Achillesa (Mease 2011a).

W skali LEI można przyznać łącznie od 0 do 6 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe obciążenie zapaleniem przyczepów mięśniowych (Mease 2011a).

### 15.4.9 *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)*

Skala SPARCC jest używana do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów ze spondyloartropatią (tj. nie tylko w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów). Oceniana jest obecność tkliwości w 16 lokalizacjach:

- obustronnie przyczep ścięgien Achillesa,
- obustronnie przyczep mięśnia czworogłowego uda,
- obustronnie przyczep rozciągna podeszwowego,
- obustronnie przyczep więzadła rzepki,
- obustronnie przyczep mięśnia nadgrzebieniowego,
- obustronnie nadkłykcie przyśrodkowe i boczne kości ramiennej,
- obustronnie krętarz większy kości udowej.



W skali SPARCC można przyznać łącznie od 0 do 16 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe obciążenie zapaleniem przyczepów mięśniowych (Mease 2011a).

#### 15.4.10 Minimal Disease Activity (MDA)

Aktywność łuszczykowego zapalenia stawów jest określana jako minimalna, jeśli pacjent spełnia co najmniej 5 z 7 wymienionych kryteriów:

- liczba tkliwych stawów  $\leq 1$ ,
- liczba obrzękniętych stawów  $\leq 1$ ,
- wynik  $\leq 1$  w skali PASI lub  $\leq 3$  w skali BSA,
- nasilenie dolegliwości bólowych  $\leq 15$  w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby  $\leq 20$  w skali VAS,
- wynik  $\leq 0,5$  w kwestionariuszu HAQ,
- liczba tkliwych przyczepów ścięgnistych  $\leq 1$  (Coates 2010).

#### 15.4.11 Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)

Formularz HAQ-DI służy do oceny stanu funkcjonalnego pacjenta. Przy pomocy 20 pytań określany jest stopień trudności, z którą pacjent wykonuje czynności skupione w 8 grupach funkcjonalnych (ubieranie się, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwyt i aktywności życia codziennego). Punktacja w poszczególnych grupach wynosi od 0 (brak trudności) do 3 (niezdolność do wykonania czynności). Ostateczny wynik stanowi średnią 8 wyników cząstkowych dla poszczególnych grup (możliwe wyniki od 0 do 3), a wyższy wynik oznacza gorszy stan funkcjonalny pacjenta (Bruce 2003). Wykazano, że minimalną istotną różnicę (MID, z ang. *minimal important difference*), tj. najmniejszą zmianę uznawaną za klinicznie istotną, stanowi obniżenie wyniku w formularzu HAQ-DI o 0,35 (Mease 2011b).

#### 15.4.12 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Skala ASDAS była pierwotnie opracowana do oceny pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Ocena obejmuje następujące parametry (dla ocen w skali od 0 do 10 wyższa ocena oznacza większe nasilenie danego objawu):

- ból pleców (w skali od 0 do 10),
- ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta (w skali od 0 do 10),

- ocena tkliwości/obrzęków stawów (w skali od 0 do 10),
- czas trwania sztywności porannej (w skali od 0 [brak sztywności porannej] do 10 [sztywność poranna trwająca  $\geq 2$  godziny]),
- stężenie CRP [mg/l] lub OB (Sieper 2009).

Wskaźnik ASDAS jest obliczany na podstawie jednego z poniższych wzorów, przy czym preferowane jest obliczanie wskaźnika na podstawie stężenia CRP ( $ASD_{CRP}$ ):

- $ASD_{CRP}$ :  $0,121 \times \text{ocena bólu pleców} + 0,110 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,073 \times \text{ocena tkliwości/obrzęku stawów} + 0,058 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,579 \times \ln(CRP+1)$ ;
- $ASD_{OB}$ :  $0,079 \times \text{ocena bólu pleców} + 0,113 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,086 \times \text{ocena tkliwości/obrzęku stawów} + 0,069 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,293 \times \sqrt{OB}$  (Sieper 2009).

### 15.4.13 Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Wskaźnik PASDAS służy do określania aktywności łuszczycowego zapalenia stawów. Określany jest na podstawie 8 parametrów, którym przypisywana jest obliczona metodą regresji liniowej waga:

- ogólna aktywność choroby oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby oceniana przez lekarza w skali VAS,
- liczba obrzękniętych stawów spośród 66 określonych stawów,
- liczba tkliwych stawów spośród 68 określonych stawów,
- poziom CRP,
- nasilenie zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali LEI,
- obecność zapalenia palców,
- wynik sumaryczny w zakresie komponentu fizycznego (PCS) formularza SF-36 (Helliwell 2013).

Za punkty odcięcia niskiej i wysokiej aktywności choroby przyjmuje się odpowiednio 3,2 oraz 5,4 punktu (Helliwell 2014).

#### 15.4.14 *Arithmetic Mean of the Desirability Function (AMDF) i Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score (wskaźnik GRACE)*

Wskaźnik AMDF obliczane jest na podstawie odpowiednio przekształconych wymienionych parametrów:

- liczba tkliwych stawów spośród 68 ocenianych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów spośród ocenianych 66 stawów,
- wynik w kwestionariuszu *Health Assessment Questionnaire* (HAQ),
- ogólna aktywność choroby (zapalenie stawów i łuszczyca) oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność choroby skóry przez pacjenta w skali VAS,
- ogólna aktywność zapalenia stawów oceniana przez pacjenta w skali VAS,
- wynik w skali PASI,
- wskaźnik jakości życia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsAQoL, z ang. *Psoriatic Arthritis Quality of Life Index*), obliczany na podstawie wyniku w kwestionariuszu HAQ oraz w kwestionariuszu SF-36 (domeny PCS i MCS).

Ostateczny wynik AMDF jest średnią powyższych parametrów, zawierającą się w przedziale od 0 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta. Alternatywnie na podstawie AMDF można obliczyć wskaźnik GRACE =  $(1 - \text{AMDF}) \times 10$ , wynoszący od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta (Helliwell 2013, Helliwell 2014).

#### 15.4.15 *Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI)*

Skala mCPDAI ocenia 4 obszary aktywności choroby: obrzęki/bóle stawów obwodowych, chorobę skóry, zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców (w oryginalnej wersji skali oceniane są też objawy ze strony kręgosłupa). Dla każdego obszaru przypisuje się punkty w zakresie 0-3 zgodnie z określonymi kryteriami, opisanymi w tabeli poniżej. Wyniki dla każdego obszaru są następnie sumowane, aby dać ostateczny wynik mieszczący się w przedziale od 0 do 12 (Helliwell 2014, Mumtaz 2011).

Tabela 184. Punktacja dla poszczególnych ocenianych obszarów aktywności choroby w skali mCPDAI (Mumtaz 2011).

Obszar aktywności choroby	1 punkt (objawy łagodne)	2 punkty (objawy umiarkowane)	3 punkty (objawy ciężkie)
Obrzęki/bóle stawów obwodowych	≤ 4 zajęte stawy i brak upośledzenia funkcji (HAQ ≤ 0,5)	≤ 4 zajęte stawy i upośledzenie funkcji LUB > 4 zajęte stawy i brak upośledzenia funkcji	> 4 zajęte stawy i upośledzenie funkcji
Choroba skóry	PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 i DLQI > 10 LUB PASI > 10 i DLQI ≤ 10	PASI > 10 i DLQI > 10
Zapalenie przyczepów ścięgnistych	≤ 3 zajęte obszary i brak upośledzenia funkcji (HAQ ≤ 0,5)	≤ 3 zajęte obszary i upośledzenie funkcji LUB > 3 zajęte obszary i brak upośledzenia funkcji	> 3 zajęte obszary i upośledzenie funkcji
Zapalenie palców	≤ 3 zajęte palce i brak upośledzenia funkcji (HAQ ≤ 0,5)	≤ 3 zajęte palce i upośledzenie funkcji LUB > 3 zajęte palce i brak upośledzenia funkcji	> 3 zajęte palce i upośledzenie funkcji

HAQ – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (z ang. *health assessment questionnaire*), wynik oblicza się jedynie w przypadku obecności danego objawu u pacjenta;

0 punktów dla obszaru choroby przyznaje się, jeśli dany objaw nie występuje u pacjenta.

#### 15.4.16 Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)

Wskaźnik aktywności choroby dla łuszczykowego zapalenia stawów DAPSA jest obliczany jako suma następujących wartości:

- liczba tkliwych stawów (0-68);
- liczba obrzękniętych stawów (0-66);
- stężenie CRP (mg/dl);
- ocena bólu przez pacjenta w skali VAS (0-10);
- ocena ogólnej aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0-10).

Punkty odciążenia dla aktywności choroby wynosi 18,5 (niska aktywność) i 45,1 (wysoka aktywność) (Helliwell 2014).

#### 15.4.17 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Skala BASDAI została opracowana jako przedmiot samooceny zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Metodologia oceny polega na sześciu pytaniach dotyczących pięciu głównych objawów zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa., aby wskazać poziom objawów w trakcie tygodnia w następujących kwestiach:

- A - zmęczenie;
- B - ból kręgosłupa;
- C - ból stawów obwodowych;
- D - zapalenie przyczepów ścięgniętych;
- E - jakościowa sztywność poranna;
- F - ilościowa sztywność poranna (0 – brak sztywności, 10 – sztywność trwająca  $\geq 2$  godziny).

Wyniki w skali BASDAI oblicza się za pomocą wzoru  $0,2 \times (A+B+C+D+0,5 \times [E+F])$ . Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby, a za granicę aktywności choroby przyjmuje się 4 punkty. Zmniejszenie wyniku o 50% lub o dwa punkty uważa się za istotne klinicznie (Zochling 2006, Zochling 2011).

#### 15.4.18 *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Kwestionariusz DLQI jest często używany do oceny wpływu problemów skórnych na codzienne życie pacjenta. Kwestionariusz DLQI zawiera 10 pozycji z czterema wariantami odpowiedzi na temat dolegliwości występujących w ostatnim tygodniu. Suma wyniku DLQI mieści się w zakresie od 0 do 30, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjentów. Określono, że dla zmian o charakterze dermatologicznym w tej skali zmiana o 5 punktów jest uznawana za znaczącą (Finlay 1994, Khilji 2002).

#### 15.4.19 *36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*

Kwestionariusz SF-36 (Short Form – 36) jest jednym z najczęściej stosowanym sposobem oceny jakości życia w chorobie. Zawiera 36 elementów, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego stanu zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, ograniczeń z powodu problemów emocjonalnych i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy, oceniane w skali 0-100, składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), których wyniki są transformowane liniowo do wyniku o średniej 50 i odchyleniu standardowym 10. W formularzu SF-36 wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Lillegraven 2007, Turska 2009). W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów nie określono wartości odcięcia dla istotnej klinicznie zmiany w kwestionariuszu SF-36. W badaniach klinicznych dotyczących różnych populacji pacjentów w celu zdefiniowania minimalnej zmiany istotnej klinicznie często zachowawczo przyjmowana jest granica wzrostu o  $\geq 5$  punktów w obu skalach formularza (PCS i MCS) (Ritchlin 2021).

### 15.4.20 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue (FACIT – Fatigue)*

Kwestionariusz FACIT-*Fatigue* składa się z 13 stwierdzeń (np. „czuję się zmęczony”), które oceniają poziom zmęczenia i znużenia pacjenta w ciągu ostatnich 7 dni. Każde twierdzenie jest oceniane w 5-stopniowej skali, odzwierciedlającej jego zgodność z rzeczywistym odczuwaniem zmęczenia przez pacjenta (0 – pacjent w ogóle nie zgadza się z twierdzeniem, 4 – pacjent bardzo mocno zgadza się ze stwierdzeniem). Wyniki mogą wynieść od 0 do 52 punktów, a niższe wyniki odzwierciedlają większe nasilenie zmęczenia. Mimo że skala FACIT-*Fatigue* nie została przygotowana dla ŁZS to rozróżnia ona pacjentów zdrowych i cierpiących na tę jednostkę chorobową. Wykazuje także korelację z obrzękniętą liczbą stawów i liczbą stawów objętych czynnym stanem zapalnym. Zmiana o cztery punkty w tej skali jest uznawana za znaczącą (Cella 2005, Chandran 2007).

### 15.4.21 *Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS-29)*

Skala PROMIS-29 jest skierowana do osób dorosłych (od 18 roku życia). Jest to zbiór krótkich formularzy zawierający po 4 pozycje dla każdej z siedmiu kategorii (depresja, lęk [*anxiety*], funkcjonowanie fizyczne, wpływ bólu na funkcjonowanie, zmęczenie [*fatigue*], zaburzenia snu i zdolności do uczestniczenia w rolach i działaniach społecznych). PROMIS-29 zawiera również dodatkową numeryczną skalę oceny natężenia bólu NRS (0-10). Nie jest to skala stworzona dla oceny ŁZS, ale uniwersalna i przydatna w innych chorobach. Wszystkie aspekty poza funkcjonowaniem fizycznym są oceniane w trakcie ostatnich siedmiu dni. Surowy wynik dla każdej kategorii jest przeliczany na wynik standaryzowany ze średnią 50 i odchyleniem standardowym 10. Standaryzowany wynik *T-Score* jest podawany jako wynik końcowy dla każdego pacjenta. Intensywność bólu jest pokazywana w formie surowych odpowiedzi (0-10). Wyższy wynik *T-score* oznacza „więcej” pojęcia ocenianego w danej domenie, tj. wyższy wynik dla funkcjonowania fizycznego oznacza pełniejsze i lepsze funkcjonowanie, a wyższy wynik dla depresji oznacza większe jej nasilenie. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy (MID, z ang. *minimal important difference*) dla poszczególnych kategorii nie zostały określone dla populacji chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. W tabeli poniżej zestawiono wartości MID określone dla innych populacji chorych dla 4-elementowych formularzy PROMIS (HealthMeasures 2021).

Tabela 185. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy dla kategorii ocenianych w formularzu PROMIS-20 (*HealthMeasures 2021*).

Kategoria	Minimalna istotna różnica	Populacja
Lęk ( <i>anxiety</i> )	zmiana o 4 punkty	pacjenci z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym i współistniejącą depresją i/lub lękiem ( <i>anxiety</i> )
Depresja	zmiana o 3-4 punkty	pacjenci z przewlekłym bólem dolnego odcinka płaców, bólem związanym z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego lub kolanowego lub pacjenci po udarze mózgu
Zmęczenie ( <i>fatigue</i> )	zmiana o 2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Wpływ bólu na funkcjonowanie	zmiana o 2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
	zmiana o 2 punkty	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Zdolność do uczestniczenia w rolach i działaniach społecznych	zmiana o 1-2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Funkcjonowanie fizyczne	zmiana o 1-2 punkty	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
Zaburzenia snu	zmiana o 2,5 punktu	pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym
<b>Wartości odcięcia opracowane metodą <i>bookmarking</i></b>		
Wpływ bólu na funkcjonowanie	Polepszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów i lekarzy)	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
	Pogorszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów), zmiana o 5 punktów (wg lekarzy)	
Zmęczenie ( <i>fatigue</i> )	Polepszenie: zmiana o 15 punktów (wg pacjentów i lekarzy)	pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
	Pogorszenie: zmiana o 10 punktów (wg pacjentów), zmiana o 5 punktów (wg lekarzy)	

### 15.4.22 *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*

NAPSI to najczęściej stosowana skala wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczykowych w obrębie paznokci. Wskaźnik NAPSI 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: naporstkowanie, 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.

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

W najdokładniejszym wariantcie badania, w przypadku łącznej oceny paznokci dłoni i stóp, NAPSII może maksymalnie wynosić 640 punktów (*Bożek 2016*).



## 15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z meta-analizą

Tabela 186. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie guselkumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

<i>Boehncke 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lu 2019</i>	<i>Mease 2021c</i>	<i>Sawant 2021</i>	<i>Song 2021</i>	<i>Yang 2021</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji o protokole przeglądu	Nie podano informacji o protokole przeglądu	Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42018089266)	Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42020152614)	Nie podano informacji o protokole przeglądu	Nie podano informacji o protokole przeglądu	Nie podano informacji o protokole przeglądu
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Włączano jedynie badania RCT II i III fazy bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT II i III fazy bez dokładnego uzasadnienia, przy czym badania II fazy były włączane w przypadku, gdy nie były dostępne badania III fazy dla danego leku	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano badania RCT fazy II, II/III i III bez dokładnego uzasadnienia	Włączano badania RCT, badania obserwacyjne i badania <i>in vitro</i> , bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano badania RCT, otwarte, wydłużone fazy badań, abstrakty konferencyjne oraz komunikaty prasowe bez dokładnego uzasadnienia
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>						
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
		Przeszukiwane bazy danych: Pubmed, Embase, Web of		Przeszukiwane bazy danych: Google Scholar, Pubmed,	Przeszukiwane bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Registry	Przeszukiwano bazy danych: PubMed

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<i>Boehncke 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lu 2019</i>	<i>Mease 2021c</i>	<i>Sawant 2021</i>	<i>Song 2021</i>	<i>Yang 2021</i>
Przeszukiwane bazy danych: PubMed i Embase (31 października 2020 r.) Podano kwerendy Nie podano ograniczeń czasowych oraz językowych	Przeszukiwane bazy danych: Embase, Medline i Cochrane Library Zastosowano ograniczenia czasowe (1 styczeń 2015 r. – 21 grudzień 2018 r.), ponieważ przegląd stanowił aktualizację przeglądu z 2015 roku i skupiono się tylko na nowych danych Nie zastosowano ograniczeń językowych Podano szczegółowe kwerendy oraz przedstawiono strategię wyszukiwania	Science, Cochrane Library (2 października 2018) Nie wprowadzono ograniczeń czasowych Włączano publikacje tylko w języku angielskim Podano szczegółowe kwerendy oraz przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbami trafień	Przeszukiwane bazy danych: Embase, Medline, Cochrane Central, platforma OVID Nie wprowadzono ograniczeń czasowych w zakresie publikacji ocenianych w pełnym tekście, natomiast włączono abstrakty i postery z lat 2018-2020 Włączono publikacje tylko w języku angielskim Podano szczegółowe kwerendy oraz przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbami trafień	Science Direct, Wiley, Embase, Cochrane Podano kwerendy Nie podano ograniczeń czasowych ani językowych	oraz materiały konferencyjne z American College of Rheumatology i European League Against Rheumatism opublikowane do września 2020 r. Podano kwerendy Nie podano ograniczeń czasowych ani językowych	Przeszukano referencje odnalezionych publikacji Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: październik 2020 r.) Nie podano ograniczeń językowych Podano kwerendy
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących selekcję publikacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Podano, że jeden analityk wykonał selekcję publikacji	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących selekcję publikacji	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących selekcję publikacji
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Ekstrakcję danych wykonał jeden analityk	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Podano informację, że ekstrakcję danych wykonał jeden analityk, natomiast drugi analityk sprawdził zgodność. Nie podano współczynnika zgodności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<i>Boehncke 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lu 2019</i>	<i>Mease 2021c</i>	<i>Sawant 2021</i>	<i>Song 2021</i>	<i>Yang 2021</i>
ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b> <b><u>dla badań RCT</u></b> <b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b> <b><u>dla badań bez randomizacji</u></b> <b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>						
<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE DOTYCZY</b>
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>						
<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB, natomiast w przypadku badań o niejasnym ( <i>unclear</i> )	<b>NIE DOTYCZY</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Przegląd zawiera badania o niskim RoB	<b>NIE DOTYCZY</b>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<i>Boehncke 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lu 2019</i>	<i>Mease 2021c</i>	<i>Sawant 2021</i>	<i>Song 2021</i>	<i>Yang 2021</i>
ryzyku wskazano przyczyny takiej oceny						
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie przeprowadzono oceny RoB	Autorzy wskazali, że ogółem włączone badania były wysokiej jakości i ocenili je jako obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w przypadku badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego wskazano tego przyczyny – badania bez zaślepienia	Ogółem większość badań (22) włączonych do metaanalizy zostało ocenionych jako badania o niskim RoB, 7 badań zostało ocenionych jako badania o wysokim RoB, natomiast wskazano, że ich efekt był ujemny ( <i>negative</i> ) dla wszystkich ocenianych punktów końcowych: ACR20, PASI75, AE, SAE	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB, natomiast w przypadku badań o niejasnym ( <i>unclear</i> ) ryzyku wskazano przyczyny takiej oceny	Nie przeprowadzono oceny RoB	Przegląd zawiera badania o niskim RoB	Nie przeprowadzono oceny RoB
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami	Autorzy wskazali, że z uwagi na występującą heterogeniczność nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki zostały przedstawione w sposób opisowy	Autorzy wskazali, że nie mogli uwzględnić wyjściowych ( <i>baseline</i> ) różnic w aktywności choroby i leczeniu w badaniach, co może wpływać na wystąpienie niemierzalnej heterogeniczności wpływającej na wyniki. Jednak zaznaczają, że mało prawdopodobne jest by takie różnice spowodowały niewłaściwą konkluzję o obecności istotnych statystycznie różnic podczas gdy takich różnic by nie było (błąd pierwszego rodzaju)	Autorzy przedstawili heterogeniczności występujące pomiędzy badaniami i przedyskutowali ich wpływ na odnotowane wyniki	Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występującej między włączonymi badaniami.	Autorzy przedstawili heterogeniczności występujące pomiędzy badaniami i przedyskutowali ich wpływ na odnotowane wyniki	Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwrzeumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<i>Boehncke 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lu 2019</i>	<i>Mease 2021c</i>	<i>Sawant 2021</i>	<i>Song 2021</i>	<i>Yang 2021</i>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>						
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali informację, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Autorzy nie przedstawili informacji dotyczącej konfliktu interesów. Autorzy podali źródła finansowania przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali informację, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali informację, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów i podali informację, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

## 15.6 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania DISCOVER-1

Tabela 187. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu DISCOVER-1.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		DISCOVER-1
Oceniane porównanie		GUS 100 Q8W vs PBO
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu internetowego oraz komputerowo generowany schemat. Czynniki stratyfikacyjnymi były wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs – MTX, SSZ, HCQ, LEF (tak vs nie) i wcześniej stosowane leki anty-TNF $\alpha$ (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu internetowego oraz komputerowo generowany schemat.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC i HAQ-DI – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała [BSA] i IGA <math>\geq 2</math> [tagodnym]);</li> <li>▪ Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią.</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Z obserwacji do 24 tygodnia próby utracono tylko chorego w grupie GUS 100 Q8W. Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC i HAQ-DI (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała [BSA] i IGA $\geq 2$ [łagodnym]) oraz populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią, w przypadku oceny bezpieczeństwa.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

## 15.7 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania DISCOVER-2

Tabela 188. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu DISCOVER-2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	DISCOVER-2	
Oceniane porównanie	GUS 100 Q8W vs PBO	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu internetowego oraz komputerowo generowany schemat. Czynniki stratyfikacyjnymi były wyjściowo stosowane DMARDs (tak vs nie) oraz najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu (< 2,0 mg/dl vs ≥ 2,0 mg/dl).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu internetowego oraz komputerowo generowany schemat.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC i HAQ-DI oraz oceny radiologicznej wg vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem ≥ 3% powierzchni ciała [BSA] i IGA ≥ 2 [tagodnym]);</li> <li>▪ Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę</li> </ul>



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Z obserwacji do 24 tygodnia próby utracono tylko chorego w grupie GUS 100 Q8W. Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC, HAQ-DI i oceny radiologicznej wg vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała [BSA] i IGA $\geq 2$ [łagodnym]) oraz populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią, w przypadku oceny bezpieczeństwa.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Niskie	

## 15.8 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania COSMOS

Tabela 189. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu COSMOS.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		COSMOS
Oceniane porównanie		GUS 100 Q8W vs PBO
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przeprowadzona w stosunku 2:1. Czynniki stratyfikacyjnymi były wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs (tak vs nie) i liczba wcześniej stosowanych leków anty-TNF $\alpha$ (1 lub 2).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Podano tylko, że randomizacja przeprowadzona została w stosunku 2:1.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC i HAQ-DI – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała [BSA] i IGA <math>\geq 2</math> [łagodnym]);</li> <li>Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią.</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Z obserwacji do 44 tygodnia próby utracono tylko chorego w grupie GUS 100 Q8W. Analiza w populacji mITT dla ACR, PASI, mPsARC i HAQ-DI (w przypadku PASI dodatkowo chorzy z wyjściowym zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała [BSA] i IGA $\geq 2$ [łagodnym]) oraz populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu, zgodnie z otrzymaną terapią, w przypadku oceny bezpieczeństwa.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizowane punkty końcowe (w tym bezpieczeństwo) oceniano za pomocą ścisłych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak dostępu do pełnego protokołu badania - dostępne założenia analizy z publikacji, które spełniono.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 15.9 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

GUS vs PBO	
<b>Coates 2020</b> (+ poster do niego)	Coates L, Ritchlin C, Gossec L, Helliwell P, Rahman P, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Karyekar C, Shawi M, Noël W, Jiang Y, Sheng S, Agarwal P, Mease P. Guselkumab Provides Domain-Specific and Comprehensive Efficacy as Assessed Using Composite Endpoints in Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020; 72 (suppl 10). <a href="https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/">https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/</a> . Accessed October 22, 2021
<b>Coates 2021</b>	Coates LC, Ritchlin CT, Helliwell PS, et al. Efficacy of guselkumab using composite endpoints in patients with active psoriatic arthritis: Domain-specific efficacy from DISCOVER-1 and DISCOVER-2 phase 3 trials. <i>J AM ACAD DERMATOL</i> AB127, SEPTEMBER 2021, 27038.
<b>Coates 2021a</b>	Coates L, Ritchlin C, Gossec L, Helliwell P, Rahman P, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Karyekar C, Shawi M, Noel W, Jiang Y, Sheng S, Wang Y, Mease P. Guselkumab Provides Sustained Domain-Specific and Comprehensive Efficacy as Assessed Using Composite Endpoints in Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 10). <a href="https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-sustained-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/">https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-sustained-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/</a> . Accessed October 20, 2021.
<b>Coates 2021b</b>	Coates LC, Ritchlin CT, Gossec L, et al. Guselkumab provides sustained domain-specific and comprehensive efficacy as assessed using composite endpoints in patients with active psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> , volume 80, supplement 1, year 2021, page 781, POS1024.
<b>Coates 2021c</b> (COSMOS)	Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, Shawi M, Noël W, Schett G, McInnes IB. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). <i>Ann Rheum Dis</i> 2021.
<b>Curtis 2020</b>	Curtis J, McInnes I, Rahman P, et al. Guselkumab improved work productivity and daily activity in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3 trial. <i>Ann Rheum Dis</i> , volume 79, supplement 1, year 2020, page 1671, AB0756.
<b>Curtis 2020a</b>	Curtis J, McInnes I, Rahman P, Tillett W, Mease P, Kollmeier A, Hsia E, Zhou B, Agarwal P, Peterson S, Han C. Guselkumab Improved Work Productivity and Daily Activity in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from a Phase 3 Trial [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020; 72 (suppl 10). <a href="https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-improved-work-productivity-and-daily-activity-in-patients-with-psoriatic-arthritis-results-from-a-phase-3-trial/">https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-improved-work-productivity-and-daily-activity-in-patients-with-psoriatic-arthritis-results-from-a-phase-3-trial/</a> . Accessed October 22, 2021.
<b>Curtis 2021</b>	Curtis J, McInnes I, Peterson S, et al. Guselkumab provides sustained improvements in work productivity and non-work activity in patients with psoriatic arthritis: results through 1 year of a phase 3 trial. <i>Ann Rheum Dis</i> , volume 80, supplement 1, year 2021, page 782, POS1026.
<b>Curtis 2021a</b> (+ poster do niego)	Curtis J, McInnes I, Gladman DD, et al. Clinical characteristics & outcomes associate with work productivity in bio-naïve patients with active psoriatic arthritis through week 24 of the discover-2 study. <i>Ann Rheum Dis</i> , volume 80, supplement 1, year 2021, page 316, POS0200.

- Curtis 2021b (+ poster do niego)** Curtis J, McInnes I, Gladman DD, et al. Patient characteristics & clinical features associate with health-related quality of life in bio-naïve patients with active psoriatic arthritis through week 24 of the DISCOVER-2 study. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 784, POS1028.
- Deodhar 2020 (DISCOVER-1)** Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125. doi:10.1016/S0140-6736(20)30265-8
- Deodhar 2020a (+ poster do niego)** Deodhar A, Mease P, Boehncke W, Tesser J, Schioppa E, Chakravarty S, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Shawi M, Jiang Y, Sheng S, Agarwal P, Merola J, McInnes I, Ritchlin C. Guselkumab Efficacy in Adult Patients with Active Psoriatic Arthritis by Baseline Demographic and Disease Characteristics: Pooled Results of Two Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-efficacy-in-adult-patients-with-active-psoriatic-arthritis-by-baseline-demographic-and-disease-characteristics-pooled-results-of-two-phase-3-randomized-placebo-controlled-studies/>. Accessed October 22, 2021.
- Dutz 2020** Dutz J, Merola J, Han C, Kollmeier A, Zhou B, Agarwal P, Yang Y, Shawi M, Deodhar A. Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Guselkumab Achieved Psoriasis-Related Symptom-Free State and Had No Skin Condition Impact on Their Health Related Quality of Life [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/patients-with-psoriatic-arthritis-treated-with-guselkumab-achieved-psoriasis-related-symptom-free-state-and-had-no-skin-condition-impact-on-their-health-related-quality-of-life/>. Accessed October 22, 2021.
- EPAR 2020** EMA. Tremfya. Extension of indication variation assessment report. 2020. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Gottlieb 2020** Gottlieb AB, Mease PJ, Merola JF, et al. Effects of guselkumab on articular components of American College of Rheumatology score and skin responses in patients with active psoriatic arthritis: Results from the phase 3 DISCOVER-2 study. *J AM ACAD DERMATOL AB145*, DECEMBER 2020, 15281.
- Gottlieb 2020a** Gottlieb AB, Mease PJ, Rahman P, et al. Effects of guselkumab on musculoskeletal features in patients with active psoriatic arthritis by baseline skin disease: Results from the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *J AM ACAD DERMATOL AB36*, DECEMBER 2020, 15325.
- Gottlieb 2021** Gottlieb AB, Merola JF, Armstrong AW, et al. Efficacy of guselkumab (GUS) on axial-related endpoints in patients with active psoriatic arthritis (PsA) with imaging-confirmed sacroiliitis: Results through week 52 from DISCOVER-1 and DISCOVER-2. *J AM ACAD DERMATOL AB39*, SEPTEMBER 2021, 27851.
- Helliwell 2020** Helliwell P, Gladman DD, Poddubnyy D, et al. Efficacy of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of il-23, on endpoints related to axial involvement in patients with active PsA with imaging-confirmed sacroiliitis: week-24 results from two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 36, OP0054.
- Kavanaugh 2021** Kavanaugh A, Liu Y, Rahman P, Mease P, Gossec L, Xu X, Hsia E, Shawi M, Han C, Neuhold M, Deodhar A. Guselkumab (TREMIFYA®) Improves Anemia in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results from Two Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10).

- McGonagle 2021 (DISCOVER-1 & 2)** McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology*. 2021;60(11):5337-5350. doi:10.1093/rheumatology/keab285
- McInnes 2021 (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):604-616. doi:10.1002/art.41553
- McInnes 2021a (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010.
- McInnes 2021b** McInnes I, Rahman P, Gottlieb A, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Sheng S, Jiang Y, Shawi M, Chakravarty S, van der Heijde D, Mease P. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-guselkumab-a-monoclonal-antibody-specific-to-the-p19-subunit-of-interleukin-23-through-2-years-results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-cond/>. Accessed October 20, 2021.
- Mease 2020 (DISCOVER-2)** Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136. doi:10.1016/S0140-6736(20)30263-4
- Mease 2020a** Mease P, Helliwell P, Gladman D, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty S, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Shawi M, Karyekar C, Sweet K, Deodhar A, van der Heijde D. Efficacy of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19 Subunit of IL-23, on Axial-Related Endpoints in Patients with Active PsA with Imaging-Confirmed Sacroiliitis: Week-52 Results from Two Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-guselkumab-a-monoclonal-antibody-that-specifically-binds-to-the-p19-subunit-of-il-23-on-axial-related-endpoints-in-patients-with-active-psa-with-imaging-confirmed-sacroiliitis-week-52-r/>. Accessed October 22, 2021.
- Mease 2021 (DISCOVER-1 & 2)** Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(10):e715-e723. doi:10.1016/S2665-9913(21)00105-3
- Mease 2021a (+ poster do niego)** Mease P, Helliwell P, Gladman D, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty S, Kollmeier A, Xu X, Sheng S, Xu S, Shawi M, van der Heijde D, Deodhar A. Effect of Guselkumab (TREMIFYA®), a Selective IL-23p19 Inhibitor, on Axial-Related Endpoints in Patients with Active PsA: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Through 2 Years [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-guselkumab-tremfya-a-selective-il-23p19-inhibitor-on-axial-related-endpoints-in-patients-with-active-psa-results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-study/>. Accessed October 20, 2021.
- Mease 2021b** Mease P, Gottlieb A, McInnes I, Rahman P, Kollmeier A, Xu X, Jiang Y, Sheng S, Shawi M, Chakravarty S, Lavie F, van der Heijde D. Low Rates of Radiographic Progression with 2 Years of Guselkumab (TREMIFYA®), a Selective Inhibitor of the Interleukin-23p19 Subunit: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled

- Study of Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/low-rates-of-radiographic-progression-with-2-years-of-guselkumab-tremfya-a-selective-inhibitor-of-the-interleukin-23p19-subunit-results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-cont/>. Accessed October 20, 2021.
- Nash 2021  
(+ poster do niego)** Nash P, Tam L, Tsai W, Leung Y, Furtner D, Sheng S, Wang Y, Shawi M, Kollmeier A, Sherlock J, Cua D. Guselkumab (TREMIFYA®) Provides Consistent and Durable Pain Improvement in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results of 2 Phase 3, Randomized, Controlled Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-tremfya-provides-consistent-and-durable-pain-improvement-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-results-of-2-phase-3-randomized-controlled-clinical-trials/>. Accessed October 20, 2021.
- Orbai 2020** Orbai AM, Coates LC, Deodhar A, et al. Guselkumab-treated patients achieved clinically meaningful improvement in systemic symptoms as measured with promis instrument: results from phase-3 psoriatic arthritis trial *DISCOVER-1*. *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1704, AB0813.
- Orbai 2021** Orbai A, Coates L, Deodhar A, Helliwell P, Ritchlin C, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Sheng S, Jiang Y, Liu Y, Han C. Guselkumab-Treated Patients with Psoriatic Arthritis Achieved Clinically Meaningful Improvements in General Health Outcomes Measured with PROMIS-29 Through 52 Weeks: Results from the Phase 3 DISCOVER-1 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-treated-patients-with-psoriatic-arthritis-achieved-clinically-meaningful-improvements-in-general-health-outcomes-measured-with-promis-29-through-52-weeks-results-from-the-phase-3-discover/>. Accessed October 20, 2021.
- Rahman 2021  
(DISCOVER-1 & 2)** Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response—results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):190. doi:10.1186/s13075-021-02554-3
- Rahman 2021a** Rahman P, Helliwell PS, Deodhar A, et al. Impact of guselkumab on fatigue and mediation analysis of independent treatment effect of guselkumab on fatigue in patients with active psoriatic arthritis: Results from DISCOVER-1&2. *J AM ACAD DERMATOL* AB153, SEPTEMBER 2021, 27594.
- Rahman 2021b  
(+ poster do niego)** Rahman P, McInnes I, Deodhar A, Schett G, Mease P, Shawi M, Cua D, Sherlock J, Kollmeier A, Xu X, Jiang Y, Sheng S, Ritchlin C, McGonagle D. Guselkumab (TREMIFYA®) Maintains Resolution of Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results Through 2 Years from a Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-tremfya-maintains-resolution-of-dactylitis-and-enthesitis-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-results-through-2-years-from-a-phase-3-study/>. Accessed October 20, 2021.
- Rahman 2021c  
(DISCOVER-1 & 2)** Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, Kafka S, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Shawi M, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Ramachandran P, Zhuang Y, McInnes IB. Pooled Safety Results Through 1 Year of 2 Phase III Trials of Guselkumab in Patients With Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2021; 48(12):1815-1823
- Ritchlin 2021  
(DISCOVER-1)** Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNFα inhibitor-experienced. *RMD Open.* 2021;7(1):e001457. doi:10.1136/rmdopen-2020-001457
- Ritchlin 2021a** Ritchlin CT, Deodhar A, Boehncke W-H, et al. Guselkumab (GUS) efficacy in TNF-inhibitor-experienced and TNF-inhibitor-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA):

Results of a phase 3, randomized, controlled study. *J AM ACAD DERMATOL* AB163, SEPTEMBER 2021, 27847.

**Ritchlin 2021b**

C. T. Ritchlin<sup>1</sup>, P. J. Mease<sup>2</sup>, W. H. Boehncke<sup>3</sup>, J. Tesser<sup>4</sup>, E. Schioppa<sup>5</sup>, S. D. Chakravarty<sup>6,7</sup>, A. Kollmeier<sup>8</sup>, E. C. Hsia<sup>8,9</sup>, X. L. Xu<sup>8</sup>, M. Shawi<sup>10</sup>, Y. Jiang<sup>11</sup>, S. Sheng<sup>11</sup>, J. F. Merola<sup>12</sup>, I. McInnes<sup>13</sup>, A. Deodhar<sup>14</sup>. Sustained guselkumab response in patients with active psoriatic arthritis regardless of baseline demographic and disease characteristics: pooled results through week 52 of two phase 3, randomized, placebo-controlled studies. B0526 (2021). *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 1291

**NMA – GUS vs komparatory**

**Antoni 2005  
(IMPACT-2)**

Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-1157. doi:10.1136/ard.2004.032268

**Baraliakos 2021  
(MAXIMISE)**

Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582-590. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218808

**Chandran 2020  
(SPIRIT-P1)**

Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):2774-2784. doi:10.1093/rheumatology/kez684

**Coates 2017  
(SPIRIT-P1)**

Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open*. 2017;3(2):e000567. doi:10.1136/rmdopen-2017-000567

**Coates 2018  
(FUTURE 2)**

Coates LC, Mease PJ, Gossec L, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(10):1529-1535. doi:10.1002/acr.23537

**Coates 2018a  
(FUTURE 2)**

Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):272. doi:10.1186/s13075-018-1773-y

**Coates 2020a  
(FUTURE 2)**

Coates LC, Nash P, Kvien TK, et al. Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(4):709-718. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.03.015

**D'Agostino 2021  
(ULTIMATE)**

D'Agostino MA, Schett G, Lopez-Rdz A, Senolt L, Fazekas K et al. Response to Secukinumab on Synovitis using Power Doppler Ultrasound in Psoriatic Arthritis: 12-week Results from a Phase III Study, ULTIMATE. *Rheumatology 2021 (Oxford, England)*

**Genovese 2007**

Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ et al. (2007) Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of rheumatology* 2007;34 (5): 1040-1050.

**Gladman 2007  
(ADEPT)**

Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):476-488. doi:10.1002/art.22379

**Gladman 2014  
(RAPID-PsA)**

Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week



- Patient-Reported Outcome Results of a Phase III, Multicenter Study. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(7):1085-1092. doi:10.1002/acr.22256
- Gladman 2017  
(OPAL-BEYOND)** Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536. doi:10.1056/NEJMoa1615977
- Gottlieb 2018  
(SPIRIT-P1)** Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2018;57(10):1777-1788. doi:10.1093/rheumatology/key161
- Gottlieb 2021a  
(EXCEED)** Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *British Journal of Dermatology* 2021
- Helliwell 2018  
(OPAL-BEYOND)** Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, Nash P, Soriano ER et al. (2018) Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20(1):242
- Kavanaugh 2006  
(IMPACT-2)** Kavanaugh A. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):471-477. doi:10.1136/ard.2005.040196
- Kavanaugh 2007  
(IMPACT-2)** Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(4):498-505. doi:10.1136/ard.2006.058339
- Kavanaugh 2009  
(GO-REVEAL)** Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-986. doi:10.1002/art.24403
- Kavanaugh 2012  
(GO-REVEAL)** Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64 (8): 2504-2517.
- Kavanaugh 2013  
(GO-REVEAL)** Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, et al. Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(10):1666-1673. doi:10.1002/acr.22044
- Kavanaugh 2016  
(FUTURE 2)** Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713-1717. doi:10.3899/jrheum.160275
- Kavanaugh 2016a  
(GO-REVEAL)** Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(2):267-274. doi:10.1002/acr.22576
- Kavanaugh 2019  
(SPIRIT-P2)** Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Adams DH, Benichou O. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clinical and Experimental Rheumatology*. Published online 2019:9.

- Kivitz 2019  
(FUTURE 4)** Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):393-407. doi:10.1007/s40744-019-0163-5
- Landewe 2019  
(ADEPT)** Landewé R, Ritchlin CT, Aletaha D, et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology.* 2019;58(6):1025-1033. doi:10.1093/rheumatology/key417
- Leu 2019  
(GO-REVEAL)** Leu JH, Adedokun OJ, Gargano C, Hsia EC, Xu Z, Shankar G. Immunogenicity of goli-mumab and its clinical relevance in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2019;58(3):441-446. doi:10.1093/rheumatology/key309
- McInnes 2015  
(FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2015;386(9999):1137-1146. doi:10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- McInnes 2017  
(FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology.* 2017;56(11):1993-2003. doi:10.1093/rheumatology/kex301
- McInnes 2018  
(FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Schett G, Kirkham B, Strand V et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):113. doi:10.1186/s13075-018-1610-3
- McInnes 2020  
(EXCEED)** McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet.* 2020;395(10235):1496-1505. doi:10.1016/S0140-6736(20)30564-X
- McInnes 2021c  
(SELECT-PsA 1)** McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, Jeka S, Pacheco-Tena C, Wang X, Chen L, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *New England journal of medicine* 2021; 384(13):1227-1239
- Mease 2004** Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(7):2264-2272. doi:10.1002/art.20335
- Mease 2005  
(ADEPT)** Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-3289. doi:10.1002/art.21306
- Mease 2009  
(ADEPT)** Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
- Mease 2010  
(Mease 2004)** Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported Outcomes in a Randomized Trial of Etanercept in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1221-1227. doi:10.3899/jrheum.091093
- Mease 2013  
(ADEPT)** Mease PJ, Heckaman M, Kary S, Kupper H. Application and Modifications of Minimal Disease Activity Measures for Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab: Subanalyses of ADEPT. *J Rheumatol.* 2013;40(5):647-652. doi:10.3899/jrheum.120970
- Mease 2014  
(RAPID-PsA)** Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203696

- Mease 2015 (RAPID-PsA)** Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015;1(1):e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119
- Mease 2017 (OPAL-BROADEN)** Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi:10.1056/NEJMoa1615975
- Mease 2017a (SPIRIT-P1)** Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79-87. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209709
- Mease 2018 (FUTURE 5)** Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. Published online March 17, 2018:annrheumdis-2017-212687. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212687
- Mease 2020b (SPIRIT-H2H)** Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215386
- Mease 2021d (FUTURE 5)** Mease PJ, Landewé R, Rahman P, et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the FUTURE 5 study. *RMD Open*. 2021;7(2):e001600. doi:10.1136/rmdopen-2021-001600
- Merola 2020 (OPAL-BEYOND)** Merola JF, Papp KA, Nash P, Gratacos J, Boehncke WH et al. (2020) Tofacitinib in psoriatic arthritis patients: skin signs and symptoms and health-related quality of life from two randomized phase 3 studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; 34(12):2809-2820
- Nash 2017 (SPIRIT-P2)** Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2317-2327. doi:10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Nash 2018 (FUTURE 3)** Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):47. doi:10.1186/s13075-018-1551-x
- Nash 2018a (SPIRIT-P2)** Nash P, Behrens F, Orbai AM, et al. Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2018;4(2):e000692. doi:10.1136/rmdopen-2018-000692
- Orbai 2021a (SPIRIT-P2)** Orbai AM, Gratacos J, Turkiewicz A, Hall S, Dokoupilova E et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: 3-Year Follow-Up (SPIRIT-P2). *Rheumatology and therapy* 2020
- Smolen 2020 (SPIRIT-H2H)** Smolen JS, Sebba A, Ruderman EM, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab with or Without Methotrexate in Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from SPIRIT-H2H Study. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):1021-1035. doi:10.1007/s40744-020-00250-3
- Strand 2019 (OPAL-BROADEN)** Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic

- disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi:10.1136/rmdopen-2018-000806
- Tillett 2019 (SPIRIT-P1)** Tillett W, Lin CY, Zbrozek A, Sprabery AT, Birt J. A Threshold of Meaning for Work Disability Improvement in Psoriatic Arthritis Measured by the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):379-391. doi:10.1007/s40744-019-0155-5
- Tillett 2020 (SPIRIT-P1)** Tillett W, Lin CY, Trevelin Sprabery A, Birt JA, Kavanaugh A. Clinically meaningful improvement in work productivity loss in active psoriatic arthritis: post-hoc analysis of SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 trials. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 (6): 1227-1230.
- van der Heijde 2007 (IMPACT-2)** van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2698-2707. doi:10.1002/art.22805
- van der Heijde 2014 (RAPID-PsA)** van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):233-237. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203697
- van der Heijde 2018 (RAPID-PsA)** van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000582. doi:10.1136/rmdopen-2017-000582
- van der Heijde 2018a (SPIRIT-P1)** van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367-377. doi:10.3899/jrheum.170429
- van der Heijde 2020 (FUTURE 5)** van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM, et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology*. 2020;59(6):1325-1334. doi:10.1093/rheumatology/kez420
- Walsh 2018 (RAPID-PsA)** Walsh JA, Gottlieb AB, Hoepken B, Nurminen T, Mease PJ. Efficacy of certolizumab pegol with and without concomitant use of disease-modifying anti-rheumatic drugs over 4 years in psoriatic arthritis patients: results from the RAPID-PsA randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3285-3296. doi:10.1007/s10067-018-4227-7

## 15.10 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, Bar-chuk W, Xu XL, Hsia EC, Aelion J, Amarelo-Ramos J, Balsa A, Berghea F, Brzezicki J, Burnette M, Fretzin S, García-Carazo S, Gladstein G, Gomez-Reino J, Gooderham M, González-Fernández C, Gottlieb A, Gratacos J, Haaland D, Kamalova R, Leszczynski P, Martin-Mola E, Maslyansky A, Navarro F, Opris D, Papp K, Perlamutrov Y, Philipp S, Racewicz A, Rebrov A, Rell-Bakalarska M, Rosmarin D, Rubbert-Roth A, Shergy W, Shirinsky I, Sonin D, Stanislav M, Sukharev A, Temnikov V, Vinogradova I, Waytz P, Yakushevich V. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018; 391(10136):2213-2224
- Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, Xu S, Wang Y, Hsia EC, Gladman DD, Ritchlin CT. Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase II Trial. *Arthritis care & research* 2020; 72(11):1579-1588
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne II fazy (NCT02319759), w którym pacjenci mogli po 16 tygodniu otrzymać inną terapię w przypadku niepowodzenia leczenia, ale nie otrzymywali ocenianej terapii lub niebiologicznych DMARDs, a lek biologiczny ustekinumab; główna ocena prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać ustekinumab
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne II fazy (NCT02319759), w którym pacjenci mogli po 16 tygodniu otrzymać inną terapię w przypadku niepowodzenia leczenia, ale nie otrzymywali ocenianej terapii lub niebiologicznych DMARDs, a lek

Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, Gottlieb A, Xu XL, Xu S, Hsia EC, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD open* 2020; 6(2)

Pantano I, Mauro D, Romano F, Gambardella A, Valenti M, Simone D, Iacono D, Costanzo A, Argenziano G, Ciccio F. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021

Seidl U, Pinter A, Wilsmann-Theis D, Poortinga S, Morrison K, Mrowietz U, Gerdes S. 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. *Dermatol Ther* 2021:e15193

Sweet K, Song Q, Loza MJ, McInnes IB, Ma K, Leander K, Lakshminarayanan V, Franks C, Cooper P, Siebert S. Guselkumab induces robust reduction in acute phase proteins and type 17 effector cytokines in active psoriatic arthritis: results from phase 3 trials. *RMD Open* 2021; 7(2)

Walsh JA, Callis Duffin K, Van Voorhees AS, Chakravarty SD, Fitzgerald T, Teeple A, Rowland K, Uy J, McLean RR, Malley W, Cronin A, Merola JF. Demographics, Disease Characteristics, and Patient-Reported Outcomes Among Patients with Psoriasis Who Initiated Guselkumab in CorEvitas' Psoriasis Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021

Xu C, Teeple A, Wu B, Fitzgerald T, Feldman SR. Treatment Adherence and Persistence of Seven Commonly Prescribed Biologics for Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis in a U.S. Commercially Insured Population. *J Dermatol Treat* 2021:1-21

biologiczny ustekinumab; główna ocena prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać ustekinumab

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne II fazy (NCT02319759), w którym pacjenci mogli po 16 tygodniu otrzymać inną terapię w przypadku niepowodzenia leczenia, ale nie otrzymywali ocenianej terapii lub niebiologicznych DMARDs, a lek biologiczny ustekinumab; główna ocena prowadzona w populacji pacjentów, którzy mogli otrzymać ustekinumab

Nieodpowiednia populacja - w kryteriach włączenia nie zdefiniowano warunku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, ponadto jedynie 42% pacjentów otrzymywało guselkumab w pierwszej linii leczenia

Nieprawidłowa populacja - badanie oceniające PASI jako marker początkowej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z łuszczycą leczonych guselkumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej - brak pacjentów z ŁZS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena ekspresji białka ostrej fazy i cytokin efektorowych typu 17 w surowicy pacjentów z aktywnym ŁZS i zmianami po leczeniu guselkumabem w badaniach DISCOVER-1 i DISCOVER-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej oraz PROs u pacjentów z łuszczycą, którzy rozpoczęli stosowanie guselkumabu po włączeniu do rejestru pacjentów z łuszczycą CorEvitas; w rejestrze obecni również pacjenci z jednoczesną łuszczycą oraz potwierdzonym ŁZS; w publikacji nie zaprezentowano wyników oceny skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania guselkumabu (są tylko początkowe dane z okresu rozpoczynania terapii)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów rozpoczynających pierwszą linię leczenia biologiczne (nie uwzględniono chorych po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia)

## 15.11 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Boehncke 2021** Boehncke WH, Brembilla NC, Nissen MJ. Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(1):5-13
- Kerschbaumer 2020** Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, van der Heijde D, Baraliakos X, Falzon L, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):778-786
- Lu 2019** Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3):381-388
- Mease 2021c** Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, Chakravarty SD, Parackal A, Karyekar CS, Nair S, Boehncke WH, Ritchlin C. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(5):2109-2121
- Migliore 2021** Migliore A, Gigliucci G, Birra D, Saporito R, Cicerchia L, Massafra U, Integlia D, Cassol M. Biologics for psoriatic arthritis: Network meta-analysis in review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021; 25(18):5755-5765
- Sawant 2021** Sawant O, Khan T. Management of psoriatic arthritis: An overview of synthetic, recombinant dna, monoclonal antibody and nature-derived agents. *Int J Pharm Sci Res* 2021; 12(6):3090-3103

- Song 2021** Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(6):433-441
- Yang 2021** Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22(2):173-192

## 15.12 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Alunno A, Carubbi F, Cafaro G, Pucci G, Battista F, Bartoloni E, Giacomelli R, Schillaci G, Gerli R. Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(12):1727-1737
- Benfaremo D, Paci V, Luchetti MM, Gabrielli A. Novel therapeutic approaches and treatment targets for psoriatic arthritis. *Curr Pharm Biotechnol* 2021; 22(1):85-98
- Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(7):1249-1260
- Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine* 2018; 111:182-188
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke W-H, Burmester GR, Carnete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van Den Bosch FE, Van Der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):S700-S712
- Hadeler E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Advancements in Biologic Therapy for Psoriasis: the IL-23 Inhibitors. *Curr Dermatol Rep* 2021; 10(1):6-15
- Przegląd systematyczny mający na celu opis aktualnie dostępnych danych dotyczących leków systemowych IL-23/IL-17 stosowanych w leczeniu łuszczycy i ŁZS; w przeglądzie odnalezione dane dotyczące guselkumabu dotyczyły jego stosowania w łuszczycy plackowatej
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, przeszukanych bazach danych i zakresie czasowym przeglądu, nie podano strategii wyszukiwania, słów kluczowych, uzyskanej liczby trafień, ani kryteriów PICOS);
- Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu opis skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowej (csDMARDs i bDMARDs) w leczeniu ŁZS; w ramach przeprowadzonego przeglądu nie znaleziono żadnych badań RCT dla guselkumabu
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, przeszukanych bazach danych i zakresie czasowym przeglądu, nie podano strategii wyszukiwania, słów kluczowych, uzyskanej liczby trafień, ani kryteriów PICOS); opracowanie (*mini-review*) miało na celu opis różnej skuteczności leków biologicznych w (TNF-alfa, IL-23, IL-17) w terapii łuszczycy i ŁZS; odnalezione badania dla guselkumabu dotyczyły łuszczycy
- Przegląd systematyczny, który nie miał na celu podsumowania skuteczności czy bezpieczeństwa leków, tylko aktualizację wytycznych i rekomendacji EULAR w leczeniu ŁZS; w publikacji zamieszczono rekomendację: u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD; gdy występuje istotne zajęcie skóry, preferowany może być inhibitor IL-17 lub inhibitor IL-12/23; w tekście publikacji zawarto informację o obiecującej roli leków biologicznych IL-23-p19 (m.in. guselkumabu) w terapii łuszczycy
- Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, przeszukanych bazach danych i zakresie czasowym przeglądu, nie podano strategii wyszukiwania, słów kluczowych, uzyskanej liczby trafień, ani kryteriów PICOS); opis badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-23 w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej i ŁZS; opisano badania dla guselkumabu w łuszczycy oraz ŁZS

Lamb YN. Guselkumab in psoriatic arthritis: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect* 2021; 37(7):285-293

Loft ND, Vaengebjerg S, Halling A-S, Skov L, Egeberg A. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(6):1151-1160

Ma J, Liang N, Chen J, Bai Y. The association between biologic agents and the risk of cardiovascular events in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(47)

Torres T, Barcelos A, Filipe P, Fonseca JE. A Systematic Review With Network Meta-Analysis of the Available Biologic Therapies for Psoriatic Disease Domains. *Front Med* 2020; 7

Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, Merola JF, Ryan C, Siegel MP, Weinberg JM, Wu JJ, Van Voorhees AS. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2):383-394

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, przeszukanych bazach danych i zakresie czasowym przeglądu, nie podano strategii wyszukiwania, słów kluczowych, uzyskanej liczby trafień, ani kryteriów PICOS); opracowanie dotyczy szerokiego opisu właściwości i efektywności guselkumabu w terapii ŁZS

Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę AEs w trakcie leczenia inhibitorami IL-17 i IL-23 (w tym guselkumabem) chorych na łuszczycę i ŁZS; w ramach przeprowadzonego przeglądu znalezione badania dotyczące guselkumabu dotyczyły terapii pacjentów z łuszczycą

Protokół przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową mającego na celu ocenę zdarzeń kardiowaskularnych u chorych na łuszczycę i ŁZS; nie opublikowano jeszcze wyników, dostępny jedynie opis metody zaplanowanego przeglądu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który miał na celu ogólnie porównanie dostępnych leków biologicznych w leczeniu różnych chorób łuszczycowych; autorzy zidentyfikowali badania DISCOVER-1 oraz DISCOVER-2, ale ostatecznie nie włączyli ich do analiz sieciowych oraz nie podsumowali ich wyników. Ogółem, nie przedstawiono oceny guselkumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający leczenie systemowe i biologiczne łuszczycy, ŁZS, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących stosowania guselkumabu w ŁZS, zaznaczono tylko, że na stronie clinicaltrials.gov są badania II i III fazy dla takiego leczenia

## 15.13 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie dla guselkumabu

Wyszukiwanie przeprowadzono do 13 grudnia 2021 roku.

Tabela 190. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	guselkumab[nm] OR guselkumab[all]	387
2	"arthritis, psoriatic"[mh] OR psoriatic arthritis[all]	12235
3	#1 AND #2	70

Tabela 191. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('guselkumab'/exp OR guselkumab) AND [embase]/lim	1320
2	'psoriatic arthritis'/exp AND [embase]/lim	25302
3	#1 AND #2	404

Tabela 192. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	guselkumab	361
2	[mh "Psoriatic, arthritis"] OR "psoriatic arthritis"	2509
3	#1 AND #2	150



## 15.14 Charakterystyka pierwotnych badań dla guselkumab włączonych do raportu

### 15.14.1 DISCOVER-1

Tabela 193. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DISCOVER-1.

DISCOVER-1;			
publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań DISCOVER-1 [do 60 tyg.] i DISCOVER-2 [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	83 ośrodki w 13 państwach (w tym w Polsce, n = 107)	Sponsor	Janssen Research & Development
Okres obserwacji	<p>Skryning: 28 sierpień 2017 r. – 17 sierpień 2018 r.</p> <p>Zakończenie ocen skuteczności vs PBO: 13 marzec, 2019 r. (24 tydz. <i>Deodhar 2020</i>); zakończenie oceny skuteczności w okresie leczenia aktywnego (52 tydz. <i>Ritchlin 2021</i>)</p> <p>Zakończenie oceny bezpieczeństwa vs PBO: 13 marzec, 2019 r. (24 tydz. <i>Deodhar 2020</i>); zakończenie oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia aktywnego: 14 listopada 2019 r. (60 tydz. <i>Ritchlin 2021</i>)</p> <p>Okres obserwacji vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GUS 100 Q4W – średnia: 23,9 miesiący (SD: 0,9); GUS 100 Q8W – średnia: 23,9 miesiący (SD: 0,8); PBO – średnia: 23,7 miesiący (SD: 2,4), 58 pacjento-lat (<i>Deodhar 2020</i>)</li> <li>GUS 100 Q4W – średnia: 59,5 miesiący (0-60 tydz.), 146 pacjento-lat; GUS 100 Q8W – średnia: 58,3 miesiący (0-60 tydz.), 148 pacjento-lat; PBO → GUS 100 Q4W (24-60 tydz.) – średnia: 35,3 miesiący, 77 pacjento-lat; ogółem we wszystkich grupach GUS – średnia: 51,6 miesiący (<i>Ritchlin 2021</i>)</li> </ul> <p>Średnia liczba podań leku: GUS 100 Q4W – 5,9 (SD: 0,4); GUS 100 Q8W – 5,9 (SD: 0,5); PBO – 5,8 (SD: 0,8) (<i>Deodhar 2020</i>)</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że do badania należy włączyć po 120 chorych do każdej z grup, aby można było wykryć różnice z pomiędzy grupami PBO i GUS w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg.), przy &gt; 90% mocy testu (<math>\alpha = 0,05</math>; test dwustronny), zakładając odsetki odpowiedzi ACR20 w grupach GUS i PBO odpowiednio 40% i 20%.</p> <p>W celu zwiększenia liczebności próby w przypadku punktów końcowych odnoszących się do ustąpienia lub zmian w zakresie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców (podgrupy o niskiej liczebności) zaplanowano zbiorczą analizę wyników wśród chorych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 (wyniki zaprezentowano w publikacji <i>Maese 2020</i>).</p>		
Analiza statystyczna	<p>Różnice pomiędzy grupami dla oceniano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela dla dychotomicznych punktów końcowych i za pomocą analiz kowariancji dla ciągłych punktów końcowych. We wszystkich modelach jako zmienne niezależne uwzględniono przypisane leczenie, wyjściowe stosowanie niebiologicznych DMARD (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF<math>\alpha</math> (tak vs nie) oraz wartości</p>		

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

wyjściowe. 95% CI dla różnic procentowych w porównaniu z PBO zostały określone na podstawie statystyki Walda.

Z uwagi na różnice w podejściu organów zatwierdzających do wielokrotnej oceny statystycznej wyników badań zastosowano dwie odmienne procedury testowania wielokrotnego (A- *US procedure* i B - *Global procedure*), przedstawione graficznie w załączniku do publikacji *Deodhar 2020*. Oba te podejścia zakładały, że w przypadku głównego punktu końcowego w pierwszej kolejności testowane będą różnice dla grupy GUS 4qw, następnie dla grupy GUS 8qw (dla każdego  $\alpha = 0,05$ ). Pierwsze z podejść kontrolowało ogólny poziom błędów typu 1 dla głównych drugorzędowych punktów końcowych dla obu dawek z  $\alpha = 0,05$  zgodnie z zasadami przedstawionymi graficznie w załączniku do publikacji *Deodhar 2020*. Drugie podejście kontrolowało ogólny poziom błędów typu 1 dla tych punktów końcowych dla każdej z dawek z  $\alpha = 0,05$  zgodnie z inną procedurą przedstawioną graficznie w załączniku do publikacji *Deodhar 2020*. Wyniki dla pierwszego z podejść zaprezentowano w treści publikacji *Deodhar 2020*, natomiast dla drugiego z podejść w załączniku do niej.

W przypadku wszystkich analiz skuteczności zastosowano te same zasady postępowania z danymi. Pacjenci, którzy spełnili kryteria niepowodzenia leczenia (przerwanie leczenia w ramach badania, zakończenie uczestnictwa w badaniu, rozpoczęcie lub zwiększenie dawek stosowanych DMARD lub doustnych kortykosteroidów, lub rozpoczęcie leczenia ŁZS zabronionego protokołem) zostali uznani za osoby z brakiem odpowiedzi w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowe i jako osoby z brakiem poprawy w stosunku do wartości wyjściowej dla ciągłych punktów końcowych. Brakujące dane zostały przypisane osobom z brakiem odpowiedzi w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowe, natomiast w przypadku ciągłych punktów końcowych w takiej sytuacji stosowano wielokrotną imputację, zakładając, model *random* i używając przewidywanej wartości z pełnej specyfikacji warunkowej metody regresji (wymagającej 200 udanych imputacji) dla każdej brakującej wartości. Dla każdej zmiennej kwalifikującej się do imputacji przypisanie musiało być ograniczone tylko do przypisania w obrębie możliwego zakresu wartości.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20% wg *American College of Rheumatology*) w 24 tyg.;

**Główne drugorzędowe punkty końcowe:**

- Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 24 tyg.;
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza (IGA, *Investigator Global Assessment*) w 24 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
- Odsetek pacjentów z ACR200 (poprawa o 20%) w 16 tyg.;
- Zmiana wyniku DAS28 w 24 tyg.;
- Odsetek pacjentów z ACR70 (poprawa o 70%) w 24 tyg.;
- Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 16 tyg.;
- Zmiana punktacji komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (*36-item short form health survey*) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;
- Zmiana punktacji LEI (*Leeds Enthesitis Index*) oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;

**Punkty  
końcowe**

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- Zmiana punktacji komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
- Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców in w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;

**Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:**

- Punkty końcowe związane z zmniejszeniem nasilenia oznak/objawów i funkcjonowaniem fizycznym:
  - Odsetek pacjentów z ACR20, ACR50, i ACR70 w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Procentowa zmiana wyniku komponent ACR w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyniku HAQ-DI w ciągu wizyt do 52 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
  - Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę wyniku HAQ-DI (poprawa  $\geq 0,35$  w porównaniu z wartością wyjściową) w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród chorych z wyjściową wartością  $\geq 0,35$ ;
  - Odsetek pacjentów z odpowiedzią DAS28 w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z remisją DAS28 w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyniku DAS28 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
  - Zmiana punktacji LEI (*Leeds Enthesitis Index*) oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniastych w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;
  - Zmiana wyniku SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) oceniającego zapalenie przyczepów ścięgniastych w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;
  - Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
  - Zmiana punktacji PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana punktacji GRACE (*GRAppa Composite score*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana punktacji DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR20 w 52 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg.;
  - Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR50 w 52 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.;
  - Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR70 w 52 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg.;
  - Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią HAQ-DI w 52 tyg. wśród chorych z odpowiedzią HAQ-DI w 24 tyg.;

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- Odsetek chorych osiągających minimalną aktywność choroby (MDA, *minimal disease activity*) w ciągu wizyt do 52 tyg.;
- Odsetek chorych osiągających  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  i  $\geq 90\%$  poprawę wyjściowego wyniku BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa i zajęciem stawów obwodowych jako pierwotnym objawem artretycznym ŁZS;
- Punkty końcowe związane z chorobą skóry:
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$  i  $100\%$  poprawę wyjściowego wyniku wskaźnika PASI (*Psoriatic Area and Severity Index*) w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 (całkowite ustąpienie) w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Zmiana wyniku PASI w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zarówno odpowiedzi PASI75, jak i ACR20 na podstawie wizyt w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zarówno odpowiedź PASI75, jak i zmodyfikowaną odpowiedź PsARC w ciągu wizyt do 52 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
- Punkty końcowe związane z jakością życia związaną ze zdrowiem:
  - Zmiana w punktacji PCS kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyniku MCS kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyników domen kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 5$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku MCS kwestionariusza SF-36 MCS w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 5$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji PCS kwestionariusza SF-36 PCS w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyniku oceny FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 4$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie poprawy wyniku FACIT-Fatigue w ciągu wizyt do 52 tyg.;
  - Zmiana wyniku *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) 29 w ciągu wizyt do 52 tyg.;

**Ocena bezpieczeństwa:**

- AEs,
- SAEs,
- AEs prowadzące do przerwania leczenia,
- AEs specjalnego zainteresowania: zakażenia, reakcje w miejscu podania, nowotwory, główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE; zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

zgonem), myśli lub zachowania samobójcze (raportowane zgodnie z eC-SSRS [*electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*]), zmiany parametrów laboratoryjnych  
AEs przypisywano do kategorii ciężkości zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE (*National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events*).

**Interwencja i komparatory****Interwencja:**

- guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (GUS 100 Q8W);
- guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) (w 12, 20, 28, 36 i 44 tyg.); pacjenci otrzymywali także PBO w celu podtrzymywania zaślepienia (w 8, 16, 24 32, 40 i 48 tyg.)

**Komparator:** PBO podawane podskórnie w tygodniach 0-20. Od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 48 tyg.;

Przydzielone leczenie było podawane w ośrodku przez osobę z personelu medycznego do czasu aż pacjent (lub jego opiekun) nie został przeszkolony z zakresu jego samodzielnego podawania. Podawanie przydzielonego leczenia przez osobę z personelu medycznego prowadzono w okresie od 0 do 4 tyg. Począwszy od 8 tyg. zgodnie z ustaleniami pomiędzy badaczem i uczestnikiem badania, oraz po właściwym i udokumentowanym przeszkoleniu, możliwe było samodzielne podawanie przydzielonego leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna w ośrodku badawczym pod nadzorem osoby z personelu medycznego. Osobom, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne przydzielone leczenie nadal było podawane przez osobę z personelu medycznego. Po 32 tyg. możliwe było podawanie przypisanego leczenia w warunkach domowych, a pacjent lub jego opiekun otrzymywali zestaw z przypisanym leczeniem w 28 tyg. Osoby, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne w dalszym ciągu miały podawane przydzielone leczenie przez osobę z personelu medycznego

**Dozwolone leczenie wspomagające:**

- dozwolone było przyjmowanie NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARD (nie więcej niż 1 jednocześnie z: MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce  $\geq 5$  mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień) o ile leczenie takie było stosowane wcześniej; wskazano, że należy dążyć do starań aby dawka tych leków pozostawała stabilna w okresie do 60 tyg. a do tego momentu chory nie mógł otrzymywać więcej niż 1 niebiologicznego DMARDs; dozwolone były zmiany dawkowania oraz czasowe wstrzymanie podawania leków z uwagi na nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych, AEs lub chorób współistniejących lub wykonywania zabiegów chirurgicznych, jednak takie przypadki powinny być udokumentowane wraz z podaniem przyczyny w dokumentacji uczestnika badania;
- w 16 tyg. wszyscy chorzy z  $< 5\%$  poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*) i kontynuować przypisane leczenie, ale lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego z dozwolonych leków dodatkowych: NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARD (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce  $\geq 5$  mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień); zwiększanie dawki dozwolonych leków dodatkowych dla tej grupy pacjentów powinno zakończyć się do 24 tyg.;
- W przypadku osób, które stosowały doustne kortykosteroidy w stabilnych dawkach (równoważnych  $\leq 10$  mg prednizonu) w ciągu  $\geq 2$  tygodni przed pierwszą dawką analizowanych leków, możliwa była ich kontynuacja do tyg. 60 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania); oprócz tego w okresie 24-60 tygodnia dopuszczone było jednorazowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów. W innym przypadku dawka i typ kortykosteroidów mógł być zmieniany zgodnie z decyzją badacza, jeśli u pacjenta wystąpiła nieakceptowalne AEs;

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- W przypadku osób, które stosowały wyjściowo doustne kortykosteroidy, w tym aspirynę i wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2, lub inne leki przeciwbólowe w leczeniu ŁZS, ich dawka musiała być stabilna w okresie  $\geq 2$  tygodni przed pierwszym podaniem analizowanego leku aż do tyg. 60 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania; w przypadku NLPZ i innych leków przeciwbólowych po 24 tyg. możliwe było jednorazowe obniżenie dawki – w innym przypadku dawka i typ kortykosteroidów mógł być zmieniany zgodnie z decyzją badacza, jeśli u pacjenta wystąpiła nieakceptowalne AEs);
- Stosowanie miejscowych leków przeciwbólowych (w tym kapsaicyny i diklofenaku) było dozwolone i powinno być odnotowane w dokumentacji uczestnika badania (CFR). Stosowanie leków przeciwbólowych w postaci plastrów i miejscowych plastrów było dozwolone i wymagano, aby ich dawki były stałe do tyg. 60 i zmieniane jedynie w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AEs;
- Stosowanie NLPZ (w tym aspiryny, z wyjątkiem stosowania tego leku w niskich dawkach w leczeniu choroby sercowo-naczyniowej lub choroby mózgowo-naczyniowej) i innych leków przeciwbólowych we wskazaniach innych niż ŁZS;
- Krótkoterminowe ( $\leq 2$  tygodnie) podawanie doustnych, dożylnych lub zewnątrzoponowych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS powinno być zastosowane w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy, wżewne, doustne, doocne i podawane w innych sposób przez słuźówkę kortykosteroidy w terapii innych chorób niż ŁZS.
- Po 24 tyg. stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII).
  - Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS- szamponów nielecniczych w dniu z wizytą;

**Zabronione leczenie dodatkowe:**

- Wszystkie inne niebiologiczne DMARDs niż wymienione wyżej i apremilast oraz ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na  $\geq 4$  tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 60), doustne kortykosteroidy, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na  $\geq 2$  tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 60 – wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania); zewnątrzoponowe, dożylnie lub domięśniowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu ŁZS, długoterminowe ( $> 2$  tygodnie) podawanie doustnych lub dożylnych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS lub łuszczycy (wstrzymane aż do tyg. 60).
- Zalecono unikania dostawowego (*intra-articular*) podawania kortykosteroidów w leczeniu ŁZS, zwłaszcza w okresie pierwszych 24 tygodni badania.
  - Leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań.
- Stosowanie leczenia uzupełniającego, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tyg. 60.
- Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS (np. miejscowych kortykosteroidów, leków keratolitycznych [dopuszczony był szampon zawierający kwas salicylowy, ale poza porankami dni z wizytami], smoły węglowej [z wyjątkiem szamponu zawierającego smołę węglową, ale poza porankami dni z wizytami], antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów) do 24 tyg.
- Stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce) do tyg. 60.
- Ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego) powinny zostać zakończone przed 4 tygodniem przed pierwszym podaniem analizowanych leków aż do tyg. 60.

**Populacja**

Wszystkie kryteria musiały być spełnione łącznie:

**Kryteria włączenia**

- Wiek  $\geq 18$  lat (lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych)
- ŁZS zdiagnozowane w okresie  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic ARthritis*) w momencie skryningu;

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- Choroba aktywna zdefiniowana jako:  $\geq 3$  obrzęknięte stawy (*swollen joints*) i  $\geq 3$  tkliwe stawy (*tender joints*) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP  $\geq 0,3$  mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia choro- go po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu);
- $\geq 1$  podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (*arthritis mutilans*), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów;
- Aktywna łuszczycy plackowata  $\geq 1$  zmianą o średnicy  $\geq 2$  cm lub zmianami na paznokciach odpowia- dającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;
- Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfi- kującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym:
  - terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie niebiologicznego DMARD przez  $\geq 3$  miesiące lub objawy nietolerancji;
  - terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej za- twierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji;
  - terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji;
- Pacjenci mogli być wcześniej leczeni maksymalnie 2 inhibitorami TNF $\alpha$  (stanowią oni ok. 30% całej badanej populacji), a przyczyna przerwania leczenia musiała być udokumentowana:
  - brak korzyści z terapii anti-TNF $\alpha$ , w ocenie lekarza prowadzącego, po  $\geq 12$  tygodniach lecze- nia etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub certolizumabem pegol (lub lekiem biopodobnym) i/lub  $\geq 14$  tygodniowym schematem dawkowania (tj.  $\geq 4$  dawkami) infliksy- mabu (lub leku biopodobnego); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystar- czającą poprawę wg liczby zajętych stawów, sprawności fizycznej lub aktywności choroby;
  - nietolerancja leczenia anti-TNF $\alpha$ : etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, certolizu- mabem pegol lub infliksymabem (lub lekami biopodobnymi) w ocenie lekarza prowadzącego;
  - jeśli nie stwierdzono nietolerancji lub braku korzyści, powód przerwania musi być udoku- mentowany;
- Jeśli chory obecnie stosuje niebiologiczne DMARD (metotreksat [MTX], sulfasalazynę [SSZ], hydrok- sychlorochinę [HCQ] lub leflunomid [LEF]), leczenie to powinno się rozpocząć w okresie  $\geq 3$  miesią- cami, a dawka musi być stabilna w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i nie powinien wywoływać poważnych toksycznych skutków ubocznych przypisywanych niebiologicz- nemu DMARD. Jeśli obecnie chory nie stosuje MTX, SSZ lub HCQ, nie powinien otrzymywać tych le- ków w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie sto- suje LEF, nie może go otrzymać w okresie  $\geq 12$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego środka;
  - w przypadku stosowania MTX droga podania i dawka muszą być stabilne; dawka musi wyno- sić  $\leq 25$  mg/tydzień;
  - w przypadku otrzymywania SSZ dawka musi wynosić  $\leq 3$  g/dobę;
  - w przypadku otrzymywania HCQ, dawka musi wynosić  $\leq 400$  mg/dobę;
  - w przypadku otrzymywania LEF dawka musi wynosić  $\leq 20$  mg/dobę;
- Jeśli chory obecnie stosuje NLPZ lub inne leki przeciwbólowe na ŁZS, musi przyjmować stałą dawkę przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje NLPZ lub innych leków przeciwbólowych na ŁZS nie może otrzymać NLPZ ani innych leków przeciwbólo- wych na ŁZS w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Jeśli chory obecnie stosuje doustne kortykosteroidy w leczeniu ŁZS, musi otrzymywać stałą dawkę równoważną  $\leq 10$  mg prednizonu/dobę przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje doustnych kortykosteroidów nie może otrzymywać doustnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Przed randomizacją u kobiety wymaga się jednoczesnego potwierdzenia:
  - brak potencjału rozrodczego zdefiniowany jako:
    - okres przedmiesiączkowy – stan przedmiesiączkowy to taki, w którym miesiączka jeszcze nie wystąpiła;
    - okres postmenopauzalny – stan pomenopauzalny jest definiowany jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Wysokie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) (> 40 IU/l lub mIU/ml) w zakresie pomenopauzalnym może być wykorzystane do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej, jednak w przypadku braku miesiączki przez 12 miesięcy pojedynczy pomiar FSH jest niewystarczający;
    - poddane trwałej sterylizacji – metody trwałej sterylizacji obejmują histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne procedury zamknięcia/podwiązania jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników;
  - u osób z potencjałem rozrodczym praktykowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji (o wskaźniku niepowodzeń < 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu). Przykłady wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych obejmują:
    - metody niezależne od użytkownika: wszczepialna antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnątrzmaciczne; wewnątrzmaciczny system uwalniający hormon; wazektomia u partnera; abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez cały okres ryzyka związanego z badanym czynnikiem; wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowany i zwyczajowy styl życia podmiotu);
    - metody zależne od użytkownika: dwuskładnikowa (zawierająca estrogen i progestagen) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykoncepcja oparta wyłącznie na hormonie progestagenowym związana z hamowaniem owulacji: doustna i do wstrzykiwań;
 Typowe wskaźniki niepowodzeń mogą różnić się od podanych, gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo. Stosowanie powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcyjnych u osób uczestniczących w badaniach klinicznych;
- Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez ≥12 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
 UWAGA: W przypadku zmiany potencjału rozrodczego po rozpoczęciu badania (np. u kobiety przed pierwszą miesiączką) lub zmiany ryzyka zajścia w ciążę (np. kobieta, która nie jest aktywna heteroseksualnie staje się aktywna), kobieta musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę antykoncepcji zgodnie z opisem w kryteriach włączenia; jeśli stan rozrodczy jest wątpliwy, należy rozważyć dodatkową ocenę;
- Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym;
- Kobiety muszą wyrazić zgodę na nieoddawanie komórek rozrodczych (komórek jajowych, oocytów) do celów wspomaganego rozrodu od pierwszego podania badanego leku przez ≥ 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
- Mężczyźni, którzy są aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym i którzy nie przeszli wazektomii muszą wyrazić zgodę na zastosowanie barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatywy [z pianką/żelem/filmem/kremem/czopkiem plemnikobójczym lub stosowania kapturka domacicznej u partnerki, jeśli jest dostępny w ich lokalizacji] lub stosowania wkładki domacicznej u partnerki [nasadka na błonę lub szyjkę macicy] oraz piankę/żel/film/krem/czopek plemnikobójczy, jeśli są



**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

dostępny w ich lokalizacji], podczas badania i przez  $\geq 12$  tygodni po ostatnim podaniu badanego leku. Wszyscy mężczyźni muszą również wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia podczas badania i przez  $\geq 12$  tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;

- Spełniają kryteria po badaniu przesiewowym w kierunku gruźlicy (TB):
  - brak utajonej lub aktywnej gruźlicy w wywiadzie przed badaniem przesiewowym. Wyjątek stanowią osoby, które w wywiadzie przebyły utajoną gruźlicę i są obecnie leczone z powodu utajonej gruźlicy, rozpoczną leczenie utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku lub posiadają dokumentację potwierdzającą ukończenie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w ciągu 5 lat przed pierwszym podaniem badanego leku. Obowiązkiem badacza jest zweryfikowanie adekwatności wcześniejszego leczenia przeciwgruźliczego i dostarczenie odpowiedniej dokumentacji;
  - brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę w wywiadzie lekarskim i/lub badaniu fizykalnym;
  - brak bliskiego kontaktu w ostatnim czasie z osobą z aktywną gruźlicą lub, jeśli miał taki kontakt, skierowanie do lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy w celu przeprowadzenia dodatkowej oceny i, w uzasadnionych przypadkach, otrzymania odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - ujemny wynik testu QuantiFERON®-TB Gold w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;  
UWAGA: test QuantiFERON®-TB Gold oraz skórny test tuberkulinowy nie muszą być wykonywane podczas badań przesiewowych u pacjentów z utajoną gruźlicą w wywiadzie i trwającym leczeniem utajonej gruźlicy lub z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej; pacjenci z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej, nie muszą rozpoczynać dodatkowego leczenia utajonej gruźlicy.
  - RTG klatki piersiowej (widok przednio-tylny), wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku i opisane przez wykwalifikowanego radiologa, bez dowodów na obecną, aktywną gruźlicę lub przebytą, utajoną gruźlicę;
- Zgoda na nieotrzymywanie żywej szczepionki wirusowej lub żywej szczepionki bakteryjnej podczas badania lub w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
- Zgoda na nieotrzymywanie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG) podczas badania oraz w ciągu 12 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku;
- Wyniki laboratoryjnych badań przesiewowych w zakresie następujących parametrów:
  - hemoglobina  $\geq 8,5$  g/dl (SI:  $\geq 85$  g/l);
  - leukocyty  $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 3,5$  G/l);
  - neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 1,5$  G/l);
  - płytki krwi  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 100$  G/l);
  - kreatynina w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl (SI:  $\leq 133$   $\mu\text{mol/l}$ );
  - aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna  $\leq 1,5 \times$  GGN dla centralnego laboratorium przeprowadzającego badanie;

UWAGA: Jednorazowe powtórzenie tych laboratoryjnych badań przesiewowych jest dozwolone podczas 6-tygodniowej fazy badań przesiewowych, a badacz może uznać pacjenta za kwalifikującego się, jeśli poprzednio nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego mieści się w dopuszczalnym zakresie powtórnego badania w laboratorium centralnym.

- Zgoda na unikanie długotrwałego przebywania na słońcu i nieużywanie solarium ani innych źródeł światła ultrafioletowego (UV) od pierwszego podania badanego leku do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku (tydzień 60) (w przypadku pacjentów ze zmianami skórnymi lub z udokumentowaną historią łuszczycy);

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 52.;
- Chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole;
- Podpisanie formularza świadomej zgody (ICF/eICF) wskazującego, że chory rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz wyraża chęć udziału w badaniu;
- Podpisanie oddzielnego ICF, jeśli chory zgadza się dostarczyć opcjonalną próbkę DNA do badań (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy). Odmowa wyrażenia zgody na opcjonalną próbkę badawczą DNA nie wyklucza uczestnika z udziału w badaniu.

Każdy potencjalny uczestnik, który spełnia którekolwiek z poniższych kryteriów, zostanie wykluczony z udziału w badaniu:

**Kryteria  
wykluczenia**

- Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę;
- Stosowanie  $\geq 2$  leków anty-TNF $\alpha$  w dowolnym momencie;
- Stosowanie leków anty-TNF w następujących okresach:
  - infliksymab (lub jego leki biopodobne) lub golimumab (dożylnie) w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - golimumab (podskórnie), adalimumab (lub jego leki biopodobne) lub certolizumab pegol w ciągu 6 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - etanercept (lub jego leki biopodobne) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Wcześniejsze leczenie guselkumabem;
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (inne niż leki anty-TNF $\alpha$ ), w tym między innymi ustekinumab, abatacept, sekukinumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab lub inne leczenie biologiczne oceniane w badaniach klinicznych;
- Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinazy Janus (JAK);
- Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopuryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Wcześniejsze leczenie niebiologicznymi DMARDs (innymi niż MTX, SSZ, HCQ, LEF), w tym między innymi chlorochiną, preparatami złota i penicylaminą w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Obecne leczenie  $\geq 2$  z dozwolonymi niebiologicznymi DMARDs;
- Otrzymywanie apremilastu w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Otrzymywanie fototerapii lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leku/leczenia, które może wpływać na ocenę łuszczycy (w tym m.in. retinoidów, 1,25-dihydroksywitaminy D3 i jej analogów, psoralenów, pochodnych kwasu fumarowego, z wyjątkiem dozwolonych zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania badanego leku);
- Stosowanie miejscowych leków/zabiegów, które mogą wpływać na ocenę łuszczycy (w tym m.in. miejscowych lub doogniskowych wstrzyknięć kortykosteroidów, antralinę, kalcypotrienu, miejscowych pochodnych witaminy D, retinoidów, tazarotenu, metoksalenu, trimetylopsoralenu, pimekrolimusu, takrolimusu lub miejscowo stosowanych tradycyjnych leków medycyny tajwańskiej, koreańskiej lub chińskiej) w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku;
- Otrzymywanie kortykosteroidów nadwardówkowo, dostawowo, domięśniowo lub dożylnie, w tym hormonu adrenokortykotropowego w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Otrzymywanie litu w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku;
- Otrzymywanie eksperymentalnego przeciwciała lub terapii biologicznej (innej niż anty-TNF $\alpha$  opisanej w kryteriach wykluczenia 3) lub otrzymywanie innej eksperymentalnej terapii, w tym ocenianych w

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

badaniach wyrobów medycznych w ciągu 90 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku lub włączenie do innego badania klinicznego oceniającego inny eksperymentalny lek lub procedurę;

- Chorzy z niestabilnymi myślami samobójczymi lub zachowaniami samobójczymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, które można zdefiniować zgodnie z eC-SSRS (*electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) podczas skryningu:
  - myśli samobójcze na poziomie 4: Jakiś zamiar działania, brak planu, LUB
  - myśli samobójcze na poziomie 5: konkretny plan i zamiar, LUB
  - dowolne z następujących zachowań samobójczych:
    - rzeczywiste próby samobójcze;
    - przerywane próby;
    - zakończone próby;
    - działania przygotowawcze;
 ORAZ jest oceniony jako zagrożony samobójstwem przez badacza na podstawie oceny przeprowadzonej przez specjalistę ds. zdrowia psychicznego. Ostateczna decyzja o wykluczeniu przedmiotu zostanie podjęta na podstawie decyzji badacza.
- Odnotowane oznaki lub objawy obecnie lub w wywiadzie ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych zaburzeń nerkowych, wątrobowych, sercowych, naczyniowych, płucnych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, neurologicznych, hematologicznych, reumatologicznych (z wyjątkiem ŁZS), psychiatrycznych, moczowo-płciowych lub metabolicznych;
- Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, definiowana jako niedawne pogorszenie stanu klinicznego (np. niestabilna dusznica bolesna, szybkie migotanie przedsionków lub przemijający napad niedokrwienności) w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem lub hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem;
- Trwający nowotwór złośliwy lub przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, który był odpowiednio leczony bez dowodów nawrotu choroby przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku lub raka szyjki macicy *in situ*, który był leczony bez objawów nawrotu przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku);
- Choroba limfoproliferacyjna, w tym chłoniaka, w wywiadzie; gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu w wywiadzie; lub oznaki i objawy sugerujące możliwą chorobę limfoproliferacyjną, tj. powiększenie węzłów chłonnych lub powiększenie śledziony;
- Przebiecie przewlekłej lub nawracającej choroby zakaźnej, w tym między innymi przewlekłego zakażenia nerek, przewlekłych zakażeń klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli), nawracających zakażeń dróg moczowych (np. nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek lub przewlekłe nieustępujące zapalenie pęcherza moczowego), infekcji grzybiczych (np. kandydoza śluzówkowo-skórna) lub stwardnienie otwartych, drenujących lub zakażonych ran lub owrzodzenia skóry;
- Przeszczepienie narządu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki > 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku);
- Zakażenie protezy stawu w wywiadzie lub otrzymanie w dowolnym okresie antybiotyków z powodu podejrzenia zakażenia protezy stawu, jeśli ta proteza nie została usunięta lub wymieniona;
- Poważne zakażenie, trwające lub w wywiadzie (np. posocznica, zapalenie płuc lub odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub hospitalizacja lub konieczność dożylnego podania antybiotyków z powodu zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem;
- Zakażenie płuściami, trwające lub w wywiadzie, w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem;
- Ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża (dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet) w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
- Łuszczyca inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczyca kropelkowata lub łuszczyca krostkowa);
- Łuszczyca polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu β-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu);

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- Otrzymywanie lub oczekiwanie na podanie żywej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Szczepienie BCG w ciągu 12 miesięcy od skryningu;
- Znana nietolerancja lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki biologiczne lub znane alergię lub klinicznie istotne reakcje na białka mysie, chimeryczne lub ludzkie, przeciwciała monoklonalne lub fragmenty przeciwciał;
- Stwierdzone alergię, nadwrażliwość lub nietolerancja na guselkumab lub substancje pomocnicze;
- Czynne zakażenie ziarniniakowe, w tym histoplazmoza lub kokcydioidomikoza w wywiadzie (należy porównać z kryteriami włączenia, aby uzyskać informacje dotyczące kwalifikacji chorych z utajoną gruźlicą w wywiadzie);
- RTG klatki piersiowej wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku, który wykazuje nieprawidłowości sugerujące nowotwór złośliwy, poważną chorobę sercowo-naczyniową lub płucną lub trwające aktywne zakażenie, w tym gruźlicę;
- Przebycie kiedykolwiek zakażenia prątkami niegruźliczymi lub zakażenia oportunistycznego (np. cytomegalowirusem, pneumocystoza, aspergiloza);
- Zakażenie HIV (dodatni wynik serologiczny dla przeciwciała HIV);
- Dodatni wynik na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w trakcie skryningu;
- Seropozytywność w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas skryningu, chyba że u pacjenta stwierdzono 2 ujemne wyniki badania kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV w odstępie co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem i trzeci ujemny wynik badania HCV RNA podczas skryningu;
- Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego (np. wymagającego znieczulenia ogólnego i hospitalizacji) w ciągu 8 tygodni przed skryningiem lub niezakończenie pełnej rekonwalescencji po takiej operacji lub zaplanowaną zabieg tego typu w trakcie trwania badania;  
UWAGA: Uczestnikami mogą być osoby z planowanymi zabiegami chirurgicznymi, które mają być przeprowadzone w znieczuleniu miejscowym.
- Uzależnienie (od narkotyków lub alkoholu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Brak zdolności lub chęci do poddania się wielokrotnym wkłuciom z powodu złej tolerancji lub braku łatwego dostępu do żył;
- Zamieszkanie w ośrodkach na podstawie orzeczenia sądu lub nakazu sądu;
- W opinii badacza istnieją przesłanki sprawiające, że uczestnictwo w badaniu nie będzie leżało w najlepszym interesie chorego (np. zagrazi dobremu samopoczuciu uczestnika) lub które mogłyby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić ocenę określoną w protokole;
- Zatrudnienie przez badacza lub ośrodek badawczy i bezpośrednie zaangażowanie w badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także bycie członkiem rodziny pracowników lub badacza;
- Zatrudnienie przez sponsora badania.

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa, liczba osób (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania ŁZS (SD) [lata]
GUS 100 Q4W	128	66 (52%)	47,4 (11,6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 121 (95%)</li> <li>▪ inna<sup>^</sup>: 7 (5%)</li> </ul>	86,7 (17,7)	6,6 (6,3)
GUS 100 Q8W	127	68 (54%)	48,9 (11,5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 116 (91%)</li> <li>▪ inna<sup>^</sup>: 11 (9%)</li> </ul>	86,3 (20,0)	6,4 (5,9)
PBO	126	61 (48%)	49,0 (11,1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 112 (89%)</li> <li>▪ inna<sup>^</sup>: 14 (11%)</li> </ul>	85,2 (18,8)	7,2 (7,6)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Charakterystyka populacji	N	Średnia liczba obrzękniętych stawów, 0-66 (SD)	Średnia liczba tkliwych stawów, 0-68 (SD)	Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe, 0-100% (SD)	Liczba pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (%)	Liczba pacjentów z zapaleniem palców (%)
GUS 100 Q4W	128	8,6 (5,8)	17,7 (13,1)	15,0% (18,0)	73 (57%)	38 (30%)*
GUS 100 Q8W	127	10,9 (9,3)	20,2 (14,5)	13,1% (18,0)	72 (57%)†	49 (39%)
PBO	126	10,1 (7,1)	19,8 (14,4)	12,0% (16,0)	77 (61%)	55 (44%)

Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem anty-TNFα (%)	Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem apremilastem (%)	Liczba pacjentów z wyjściowo stosujących inne leki (%)
GUS 100 Q4W	128	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 38 (30%)</li> <li>▪ 1 lek: 33 (26%)</li> <li>▪ 2 leki: 5 (4%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 17 (13%)</li> </ul>	2 (2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 82 (64%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– MTX: 72 (56%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,6 (4,1)</li> </ul> </li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 16 (13%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 6,4 (2,2)</li> </ul> </li> <li>▪ NLPZ: 69 (54%)</li> </ul>
GUS 100 Q8W	127	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 41 (32%)</li> <li>▪ 1 lek: 34 (27%)</li> <li>▪ 2 leki: 7 (6%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 15 (12%)</li> </ul>	6 (5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 83 (65%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– MTX: 68 (54%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 16,7 (5,4)</li> </ul> </li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 18 (14%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 6,0 (1,9)</li> </ul> </li> <li>▪ NLPZ: 71 (56%)</li> </ul>
PBO	126	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 39 (31%)</li> <li>▪ 1 lek: 35 (28%)</li> <li>▪ 2 leki: 4 (3%)</li> <li>▪ brak odpowiedzi na leczenie: 12 (10%)</li> </ul>	4 (3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 82 (65%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– MTX: 71 (56%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,9 (4,5)</li> </ul> </li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 20 (16%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 6,4 (2,4)</li> </ul> </li> <li>▪ NLPZ: 77 (61%)</li> </ul>

^ – w tym: rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku (n = 1 w grupie Q8W), chorzy z brakiem danych (n = 2 w grupie PBO) i Azjaci (wszyscy pozostali);

† – w przeliczeniu na n = 126, ponieważ u n = 1 pacjenta nie wykonano pomiaru wyjściowego;

\* – różnice istotne statystycznie vs PBO.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Autorzy publikacji *Deodhar 2020* podali, że ogółem wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem nielicznych różnic numerycznych.

Obliczenia własne wykazały, że istotne statystycznie różnice występowały w liczbie chorych z wyjściowym zapaleniem palców GUS 100 Q4W vs PBO (p = 0,0230).

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Rozpoczynający leczenie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)	Kontynuujący leczenie do 24 tyg.	Kontynuujący leczenie do 48 tyg.	Kontynuujący leczenie do 60 tyg.
<b>GUS 100 Q4W</b>		128	128	125	124	123
<b>GUS 100 Q8W</b>	624	128	127	123	116	114
<b>PBO</b>		126	126	114	107	106

- Skryning: n = 624 z czego n = 241 nie spełniło kryteriów włączenia (n = 135 zbyt niski poziom CRP; n = 33 niewłaściwe wartości parametrów laboratoryjnych, n = 18 niespełnienie kryteriów związanych z gruźlicą; n = 55 inne); jeden chory został przypadkowo poddany randomizacji przed zakończeniem skryningu, w wyniku czego nie ukończył skryningu i został ponownie poddany skryningowi i randomizacji z przypisaniem nowego numeru pacjenta;
- Randomizacja n = 382 (n = 128 GUS 100 Q4W; n = 128 GUS 100 Q8W; n = 126 PBO);
- Rozpoczęcie leczenia n = 381 (n = 128 GUS 100 Q4W; n = 127 GUS 100 Q8W; n = 126 PBO); jeden chory przypisany do grupy GUS 100 Q8W nie otrzymał leczenia;
- Kontynuacja leczenia do 24 tyg. n = 362/381 (95%) (n = 125 GUS 100 Q4W; n = 123 GUS 100 Q8W; n = 114 PBO);
- Kontynuacja leczenia do 48 tyg. n = 381/347 (91%) (n = 124 GUS 100 Q4W; n = 116 GUS 100 Q8W; n = 107 PBO);
- Kontynuacja leczenia do 60 tyg. n = 381/343 (90%) (n = 123 GUS 100 Q4W; n = 114 GUS 100 Q8W; n = 106 PBO);
- Przyczyny utraty z badania do 24 tyg.:
  - zdarzenia niepożądane n = 6 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 3 GUS 100 Q8W; n = 2 PBO);
  - wycofanie zgody na udział w badaniu n = 4 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 3 PBO);
  - niewystarczająca skuteczność n = 4 PBO;
  - rozpoczęcie stosowania leków zabronionych protokołem n = 1 PBO;
  - utrata z obserwacji n = 1 PBO;
  - zgon n = 1 PBO;
  - inne n = 2 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 1 GUS 100 Q8W);
- Przyczyny utraty z badania pomiędzy 24-52 (48 – ostatnia dawka) tyg.:
  - niewystarczająca skuteczność n = 8 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 3 GUS 100 Q8W; n = 4 PBO);
  - AEs n = 5 (n = 2 GUS 100 Q8W, n = 3 PBO);
  - wycofanie zgody na udział w badaniu n = 2 GUS 100 Q8W;
- Przyczyny utraty z badania pomiędzy 48-60 tyg.:
  - wycofanie pacjenta n = 5 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 2 GUS 100 Q8W; n = 1 PBO);
- Naruszenia protokołu badania – w połączonych grupach GUS i PBO wystąpiła zbliżona liczba poważnych naruszeń protokołu badania, odpowiednio 28/255 [11%] vs 16/126 (13%). Pięciu pacjentów (n = 4 GUS i n = 1 PBO) zostało włączonych do badania bez spełnienia wszystkich kryteriów kwalifikacji a jeden pacjent (PBO) otrzymał nieprawidłowe leczenie lub dawkę. Uznano, że żadne z tych uchybień nie miało wpływu na ogólne wyniki badania.

**Wyniki****Analiza skuteczności****Analiza skuteczności w okresie leczenia vs PBO przedstawiona w publikacji *Deodhar 2020***

	GUS 100 Q4W (N = 128)	GUS 100 Q8W (N = 127)	PBO (N = 126)
<b>Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg., n (%)</b>	76/128 (59%)	66/127 (52%)	28/126 (22%)
<b>Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p</b>	37% (95% CI: 26; 48), p < 0, 0001 <sup>a, b</sup>	30% (95% CI: 19; 41), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
<b>Odsetek chorych z odpowiedzią IGA w 24 tyg., n (%)</b>	67/89 (75%)	47/82 (57%)	12/78 (15%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>DISCOVER-1;</b> publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań <i>DISCOVER-1</i> [do 60 tyg.] i <i>DISCOVER-2</i> [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796			
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	60% (95% CI: 48; 72), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	42% (95% CI: 29; 55), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Zmiana wyniku HAQ-DI w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 0,40 (95% CI:- 0,48;- 0,31)	- 0,32 (95% CI:- 0,41;-0,24)	0,07 (95% CI:-0,16; 0-01)
Różnica zmian wyniku HAQ-DI w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	- 0,32 (95% CI:- 0,44;- 0,21), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	- 0,24 (95% CI:- 0,36;- 0,13), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	6,87 (95% CI: 5,60; 8,14)	6,10 (95% CI: 4,83; 7,37)	1,96 (95% CI: 0,69; 3,24)
Różnica zmian wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	4,91 (95% CI: 3,19; 6,63), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	4,14 (95% CI: 2,42; 5,85), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16 tyg., n (%)	77 (60%)	66 (52%)	32 (25%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	35% (95% CI: 24 ; 46), p < 0,0001 <sup>b, c</sup>	27% (95% CI: 15; 38), p < 0,0001 <sup>b, c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%)	46 (36%)	38 (30%)	11 (9%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	27% (95% CI: 18; 37), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	21% (95% CI: 12; 31), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%)	26 (20%)	15 (12%)	7 (6%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	15% (95% CI: 7; 23), p = 0,0005 <sup>c</sup> p < 0,0057 <sup>b</sup>	6% (95% CI:-0,3; 13), p = 0,069 <sup>c</sup> p = 0,0863 <sup>b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 16 tyg., n (%)	34 (27%)	29 (23%)	16 (13%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 16 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	14% (95% CI: 4; 23), p = 0,0057 <sup>c</sup> p = 0,0006 <sup>b</sup>	10% (95% CI: 1; 19), p = 0,036 <sup>c</sup> p = 0,0863 <sup>b</sup>	
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg.	24/38 (63%)	32/49 (65%)	27/55 (49%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p <sup>1</sup>	13% (95% CI: -7; 34), p = 0,21 <sup>a</sup>	17% (95% CI: - 2; 35), p = 0,088 <sup>a</sup>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>DISCOVER-1;</b> publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań <i>DISCOVER-1</i> [do 60 tyg.] i <i>DISCOVER-2</i> [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796			
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w 24 tyg.	35/73 (48%)	29/72 (40%)	21/77 (27%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	20% (95% CI: 5; 35), p = 0,013 <sup>c,3</sup>	13% (95% CI:- 2; 28), p = 0,094 <sup>c,3</sup>	
Zmiana punktacji LEI oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>2</sup>	- 1,75 (95% CI:- 2,13;- 1,38)	- 1,35 (95% CI:- 1,72;- 0,98)	- 1,01 (95% CI:- 1,37;- 0,66)
Różnica zmian punktacji LEI oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>2</sup>	- 0,74 (95% CI:- 1,24;- 0,24), p = 0,0037 <sup>c</sup>	- 0,33 (95% CI:- 0,83; 0,16), p = 0,19 <sup>c</sup>	
Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>2</sup>	- 5,82 (95% CI:- 7,82;- 3,83)	- 6,11 (95% CI:- 7,81;- 4,41)	- 4,30 (95% CI:- 5,96;- 2,63)
Różnica zmian punktacji oceniającej zapalenie palców w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>2</sup>	- 1,53 (95% CI:- 4,00; 0,95), p = 0,22 <sup>c</sup>	- 1,82 (95% CI:- 4,12; 0,49), p = 0,12 <sup>c</sup>	
Zmiana wyniku DAS28-CRP w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 1,61 (95% CI:- 1,80; - 1,42)	- 1,43 (95% CI:- 1,61; - 1,24)	- 0,70 (95% CI:- 0,89;- 0,51)
Różnica zmian wyniku DAS28-CRP w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	- 0,91 (95% CI:-1,16;- 0,66), p < 0,0001 <sup>b,c</sup>	- 0,73 (95% CI:- 0,98;- 0,48), p < 0,0001 <sup>b,c</sup>	
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	3,60 (95% CI: 2,17; 5,02)	3,20 (95% CI: 1,78; 4,63)	2,37 (95% CI: 0,93; 3,81)
Różnica zmian wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	1,23 (95% CI:- 0,71; 3,16), p = 0,21 <sup>a</sup>	0,83 (95% CI:- 1,10; 2,77), p = 0,40 <sup>a</sup>	
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o $\geq 0,35$ ) w 24 tyg.	63/110 (57%)	57/112 (51%)	32/110 (29%)
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o $\geq 0,35$ ) w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	28% (95% CI: 16; 40), p < 0,0001 <sup>c</sup>	22% (95% CI: 9; 34), p = 0,0010 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 24 tyg.	77/89 (86%)	62/82 (76%)	11/78 (14%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	73% (95% CI: 62; 83), p < 0,0001 <sup>c</sup>	62% (95% CI: 50; 74), p < 0,0001 <sup>c</sup>	



<b>DISCOVER-1;</b>			
publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań <i>DISCOVER-1</i> [do 60 tyg.] i <i>DISCOVER-2</i> [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796			
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 24 tyg.	56/89 (63%)	41/82 (50%)	9/78 (12%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	52% (95% CI: 40; 64), p < 0,0001 <sup>c</sup>	39% (95% CI: 26; 51), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg.	40/89 (45%)	21/82 (26%)	5/78 (6%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	39% (95% CI: 28; 50), p < 0,0001 <sup>c</sup>	20% (95% CI: 10; 30), p = 0,005 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg.	24/39 (30%)	29 (23%)	14 (11%)
Odsetek chorych z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	19% (95% CI: 10; 29), p = 0,0002 <sup>c</sup>	12% (95% CI: 3; 21), p = 0,012 <sup>c</sup>	
<b>Podgrupa chorych wcześniej stosujących leczenie anty-TNFα</b>			
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg., n (%)	22/38 (58%)	23/41 (56%)	7/39 (18%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	40% (95% CI: 21; 59), p = 0,0003 <sup>c</sup>	39% (95% CI: 19; 58), p = 0,0004 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%)	13/38 (34%)	11/41 (27%)	2/39 (5%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	29% (95% CI: 13; 45), p = 0,0015 <sup>c</sup>	22% (95% CI: 7; 37), p = 0,0078 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%)	8/38 (21%)	1/41 (2%)	1/39 (3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	18% (95% CI: 5; 32), p = 0,014 <sup>a c</sup>	- 0% (95% CI: - 6; 6), p = 1,0 <sup>a c</sup>	
<b>Podgrupa chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie anty-TNFα</b>			
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg., n (%)	11/17 (65%)	9/15 (60%)	3/12 (25%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	42% (95% CI: 11; 74), bd.	36% (95% CI: 1; 71), bd.	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%)	5/17 (29%)	2/15 (13%)	0/12 (0%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	nd.	nd.	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%)	3/17 (18%)	1/15 (7%)	0/12 (0%)

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p

nd.

nd.

**Podgrupa chorych niestosujących wcześniej leczenia anty-TNF $\alpha$** 

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg., n (%)

54/90 (60%)

43/86 (50%)

21/87 (24%)

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p

36% (95% CI: 22; 49),  
p < 0,000126% (95% CI: 12; 40),  
p = 0,0005

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%)

33/90 (37%)

27/86 (31%)

9/87 (10%)

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p

26% (95% CI: 14; 38),  
p < 0,000121% (95% CI: 9; 33),  
p = 0,0007

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%)

18/90 (20%)

14/86 (16%)

6/87 (7%)

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p

13% (95% CI: 4; 23),  
p = 0,0119% (95% CI: 0; 19),  
p = 0,055

a – wartość p dopasowana zgodnie z procedurą testowania wielokrotnego A (*US procedure*)

b – wartość p dopasowana zgodnie z procedurą testowania wielokrotnego B (*Global procedure*);

c – wartość bez dopasowania z uwagi na testowanie wielokrotne; wyniki należy interpretować wyłącznie jako;

^ – porównanie przeprowadzono testem dokładnym Fisher'a z uwagi na niespełnienie kryterium Mantel-Fleiss dla testu Cochran-Mantel-Haenszel;

1 – w publikacji *Mease 2020* podano wartość GUS 100 Q4W: 13,4% (95% CI: -6,9; 33,7), p = 0,21; GUS 100 Q8W: 16,6% (95% CI: -1,5; 34,8), p = 0,088;

2 – wyniki z publikacji *Mease 2020*;

3 – w publikacji *Mease 2020* podano wartość p = 0,0128 dla GUS 100 Q4W vs PBO i p = 0,094 dla GUS 100 Q8W vs PBO;

**Analiza skuteczności w okresie leczenia aktywnego przedstawiona w publikacji *Ritchlin 2021***

	GUS 100 Q4W (N = 128)	GUS 100 Q8W (N = 127)	PBO → GUS 100 Q4W (N = 126)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg., n (%)	94/128 (73,4%)	76/127 (59,8%)	bd./126 (56,3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./124 (75,8%)	bd./112 (67,9%)	bd./104 (68,3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg., n (%)	bd./128 (53,9%)	bd./127 (38,6%)	bd./126 (30,2%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./124 (55,6%)	bd./113 (43,4%)	bd./104 (36,5%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg., n (%)	bd./128 (28,9%)	bd./127 (26,0%)	bd./126 (15,9%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./124 (29,8%)	bd./114 (28,9%)	bd./104 (19,2%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>DISCOVER-1;</b> publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań <i>DISCOVER-1</i> [do 60 tyg.] i <i>DISCOVER-2</i> [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796			
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0/1 + ≥ 2-stopniowy spadek) w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n (%) <sup>1</sup>	bd./89 (82,0%)	bd./82 (63,4%)	bd./78 (67,9%)
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0) w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n (%) <sup>1</sup>	bd./89 (66,3%)	bd./82 (48,8%)	bd./78 (55,1%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n (%) <sup>1</sup>	bd./89 (93,3%)	bd./82 (73,2%)	bd./78 (71,8%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n (%) <sup>1</sup>	bd./89 (75,3%)	bd./82 (61,0%)	bd./78 (61,5%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n (%) <sup>1</sup>	bd./89 (64,0%)	bd./82 (43,9%)	bd./78 (52,6%)
Zmiana wyniku HAQ-DI w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>2</sup>	N = 128 - 0,5 (95% CI: - 0,6; - 0,4)	N = 127 - 0,4 (95% CI: -0,5; - 0,3)	N = 126 <sup>3</sup> - 0,3 (95% CI: - 0,4; - 0,2)
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o ≥ 0,35) w 52 tyg.	bd./110 (67,3%)	bd./112 (51,8%)	bd./110 (45,5%) <sup>4</sup>
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	N = 128 8,6 (95% CI: 7,2; 10,0)	N = 127 6,6 (95% CI: 5,2; 8,0)	N = 126 <sup>3</sup> 5,5 (95% CI: 4,1; 6,9)
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	N = 128 4,3 (95% CI: 3,0; 5,6)	N = 127 4,4 (95% CI: 3,1; 5,7)	N = 126 <sup>3</sup> 4,1 (95% CI: 2,8; 5,4)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 24 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	bd./128 (30,5%)	bd./127 (22,8%)	bd./126 (11,1%) <sup>3</sup>
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 52 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	bd./128 (39,1%)	bd./127 (29,9%)	bd./126 <sup>3</sup> (25,4%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego VLDA w 24 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	bd./128 (9,4%)	bd./127 9 (3,9%)	bd./126 <sup>3</sup> (1,6%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego VLDA w 52 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	bd./128 (16,4%)	bd./127 (11,0%)	bd./126 <sup>3</sup> (11,9%)
1 – spośród 78 chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, którzy wyjściowo mieli BSA ≥ 3% i IGA ≥ 2 68 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W (po ocenie odpowiedzi w 24 tyg.); pozostałych 10 pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie PBO zostało uwzględnionych jako osoby bez odpowiedzi w 52 tyg.;			

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

2 – średnia najmniejszych kwadratów dopasowana pod względem wyjściowego stosowania DMARD (tak vs nie), wcześniejszego stosowania anty-TNF $\alpha$  (tak vs nie) oraz wartości wyjściowych;

3 – 114 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W (po ocenie odpowiedzi w 24 tyg.); pozostałych 12 pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie PBO zostało uwzględnionych jako osoby bez odpowiedzi w 52 tyg.;

4 – 100 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W (po ocenie odpowiedzi w 24 tyg.); pozostałych 10 pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie PBO zostało uwzględnionych jako osoby bez odpowiedzi w 52 tyg.;

5 – MDA wymagało spełnienia  $\geq 5/7$ , a VLDA wszystkich 7 z następujących kryteriów: liczba tkliwych stawów  $\leq 1$ , liczba obrzękniętych stawów  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$ , skala bólu VAS  $\leq 15$ , skala ogólnej aktywności choroby VAS  $\leq 20$ , HAQ-DI  $\leq 0,5$  i liczba tkliwych przyczepów ścięgniętych (*tender entheses points*)  $\leq 1$ .

**Podgrupa chorych wcześniej stosujących leczenie anty-TNF $\alpha$** 

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg., n/N (%)	bd./38 (68,4%)	bd./41 (58,5%)	bd./39 (51,3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg., n/N (%)	bd./38 (47,4%)	bd./41 (39,0%)	bd./39 (23,1%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg., n/N (%)	bd./38 (22,0%)	bd./41 (18,4%)	bd./39 (10,3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0/1 + $\geq 2$ -stopniowy spadek) w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (75,0%)	bd./bd. (58,6%)	bd./bd. (61,5%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (75,%)	bd./bd. (51,7%)	bd./bd. (38,5%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (57,1%)	bd./bd. (31,0%)	bd./bd. (53,8%)
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o $\geq 0,35$ ) w 52 tyg., n/N (%)	21/33 (51,3%)	21/39 (53,8%)	17/36 (47,2%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 24 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	10/38 (26,3%)	7/41 (17,1%)	1/39 (2,6%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 52tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	11/38 (28,9%)	9/41 (22,0%)	5/39 (12,8%)

**Podgrupa chorych niestosujących wcześniej leczenia anty-TNF $\alpha$** 

Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg., n/N (%)	bd./90 (75,6%)	bd./86 (60,5%)	bd./87 (58,6%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg., n/N (%)	bd./90 (56,7%)	bd./86 (38,4%)	bd./87 (33,3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg., n/N (%)	bd./90 (33,3%)	bd./86 (27,9%)	bd./87 (18,4%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0/1 + ≥ 2-stopniowy spadek) w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (85,2%)	bd./bd. (66,0%)	bd./bd. (71,2%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (75,4%)	bd./bd. (66,0%)	bd./bd. (65,4%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 52 tyg. wśród chorych z ≥3% BSA i IGA ≥2 w tyg. 0, n/N (%) <sup>1</sup>	bd./bd. (67,2%)	bd./bd. (50,9%)	bd./bd. (38,5%)
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o ≥ 0,35) w 52 tyg., n/N (%) <sup>1</sup>	53/77 (68,8%)	37/73 (50,7%)	33/74 (44,6%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 24 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	29/90 (32,2%)	22/86 (25,6%)	13/87 (11,49%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 52 tyg., n/N (%) <sup>5</sup>	39/90 (43,3%)	29/86 (33,7%)	27/87 (31,0%)

1 – spośród 52 pacjentów nieleczonych wcześniej anty-TNFα i 26 pacjentów leczonych wcześniej anty-TNFα poddanych randomizacji do grupy PBO, odpowiednio 47 i 21 pacjentów przeszło na leczenie GUS 100 Q4W (po ocenie odpowiedzi w 24 tyg.); pozostałych 5 pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie PBO zostało uwzględnionych jako osoby bez odpowiedzi w 52 tyg.;

2 – MDA wymagało spełnienia ≥ 5/7 z następujących kryteriów: liczba tkliwych stawów ≤ 1, liczba obrzękniętych stawów ≤ 1, PASI ≤ 1, skala bólu VAS ≤ 15, skala ogólnej aktywności choroby VAS ≤ 20, HAQ-DI ≤ 0,5 i liczba tkliwych przyczepów ścięgniętych (*tender entheses points*) ≤ 1;

**Główne wyniki analizy w obrębie oceny BASDAI w publikacji *Mease 2021***

	GUS 100 Q4W (N = 95)	GUS 100 Q8W (N = 83)	PBO (N = 110)
Zmiana wyniku ogólnego skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,7 (-3,2;-2,2)	-2,7 (-3,2;-2,2)	-1,3 (-1,8;-0,9)
Zmiana wyniku podskali oceniającej zmęczenie skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,6 (-3,2;-2,1)	-2,7 (-3,2;-2,1)	-1,5 (-2,0;-1,0)
Zmiana wyniku podskali oceniającej ból kręgosłupa skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,5 (-3,0;-1,9)	-2,7 (-3,2;-2,1)	-1,2 (-1,7;-0,7)
Zmiana wyniku podskali oceniającej ból stawów obwodowych skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,9 (-3,4;-2,3)	-2,8 (-3,4;-2,2)	-1,2 (-1,8;-0,7)
Zmiana wyniku podskali oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,7 (-3,2;-2,1)	-2,7 (-3,3;-2,2)	-1,5 (-2,0;-0,9)
Zmiana wyniku podskali oceniającej jakościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-3,2 (-3,7;-2,6)	-2,8 (-3,4;-2,2)	-1,6 (-2,2;-1,1)
Zmiana wyniku podskali oceniającej ilościową sztywność poranną skali BASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,6 (-3,2;-2,0)	-2,4 (-3,2;-2,2)	-1,2 (-1,7;-0,6)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-1;**  
publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg.; n/N (%)	36/95 (37,9%)	34/84 (40,5%)	21/110 (19,1%)
Zmiana wyniku ogólnego skali mBASDAI w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	-2,6 (-3,1;-2,1)	-2,7 (-3,2;-2,1)	-1,4 (-1,8;-0,9)

#### Ocena zmęczenia w publikacji *Rahman 2021*

Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	5,84	5,61	2,21
Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.; n/N (%)	63,3%	53,5%	34,9%

#### ▪ Analiza bezpieczeństwa

#### Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji *Deodhar 2020*

	GUS 100 Q4W (N = 128)	GUS 100 Q8W (N = 127)	PBO (N = 126)
Jakiegokolwiek AEs, n (%) <sup>1</sup>	71 (55%)	68 (54%)	75 (60%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podwyższona aktywność ALT<sup>13</sup></li> </ul>	5 (4%)	8 (6%)	3 (2%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podwyższona aktywność AST<sup>13</sup></li> </ul>	3 (2%)	9 (7%)	3 (2%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zapalenie nosa i gardła</li> </ul>	7 (5%)	16 (13%)	8 (6%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakażenia górnych dróg oddechowych</li> </ul>	11 (9%)	7 (6%)	8 (6%)
Zgon, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%) <sup>8</sup>
Jakiegokolwiek SAEs, n (%)	0 (0%)	4 (3%) <sup>2</sup>	0,5 (4%) <sup>3</sup>
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	1 (1%) <sup>4</sup>	3 (2%) <sup>5</sup>	3 (2%) <sup>6</sup>
MACE, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%) <sup>8</sup>
Nowotwory, n (%)	0 (0%)	1 (1%) <sup>10</sup>	0 (0%)
Zakażenia, n (%) <sup>7, 11</sup>	31 (24%)	33 (26%)	32 (25%)
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%) <sup>9</sup>
Reakcje w miejscu podania, n (%)	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)
Myśli samobójcze, n (%)	0 (0%)	1 (1%) <sup>12</sup>	1 (1%) <sup>12</sup>

1 – wśród chorych z grup GUS AEs odnotowano u odpowiednio 45/79 (57%) leczonych wcześniej anty-TNFα i 94/176 (53%) niestosujących takiego leczenia;

2 – pacjentka z dysplazją szyjki macicy, niedrożnością jelit, szpiczakiem plazmocytowym i arytmia nadkomorową;

3 – pacjent z niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, ropniem kończyn, bólem, infekcją górnych dróg oddechowych;

4 – pacjent z niestrawnością, zapaleniem błony śluzowej żołądka i przepukliną rozworu przełykowego;

5 – pacjent z zapaleniem oskrzeli, szpiczakiem plazmocytowym i zaostrożoną artropatią łuszcycową;

6 – jeden pacjent z niewydolnością serca i dwóch pacjentów z pogorszeniem łuszcycy;

7 – AEs zaklasyfikowane jako zakażenia przez badacza;

8 – u 50-letniego pacjenta płci męskiej przyczyną zgonu była niewydolność serca po 166 dniach od podania pierwszej dawki placebo (nie otrzymał on guselkumabu); był to jedyny zgon i jedyne MACE zgłoszone do 24. Tygodnia;

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszcycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

9 – ropień kończyny i zakażenie górnych dróg oddechowych;

10 – u 73-letniej pacjentki stwierdzono szpiczaka plazmocytozy 15 dni po pierwszym podaniu GUS 100 Q8W. Kliniczna analiza laboratoryjna próbki surowicy pobranej przed podaniem pierwszej dawki guselkumabu wykazała podwyższony poziom globuliny  $\gamma$  i białka M, zwiększoną produkcję wolnego łańcucha lekkiego  $\kappa$  i wyraźnie zaburzony stosunek  $\kappa$  do  $\lambda$ . Przeprowadzone następnie badania wykazały liczne przerzuty do kości, a diagnozę pacjentki doprecyzowano jako stadium III szpiczaka mnogiego. Badacz nie uznał zdarzenia za związane z ekspozycją na guselkumab;

11 – nie stwierdzono zakażeń oportunistycznych lub przypadków aktywnej gruźlicy; u jednego wystąpiła grzybica skóry – zakażenie grzybicze pod prawą pierś w 16 tygodniu u chorego z grupy GUS 100 Q4W, które ustąpiło po zastosowaniu leczenia miejscowego i pacjent kontynuował udział w badaniu). Nie odnotowano AEs o charakterze zapalnych zgłoszono chorobę jelit;

12 – myśli samobójcze odnotowano u dwóch pacjentów:  $n = 1$  z grupy GUS 100 Q8W, który zgłosił myśli samobójcze w 16 i 20 tygodniu leczenia (pacjent ten miał depresję lub myśli samobójcze w wywiadzie i wyjściowo stosował leki przeciwdepresyjne) oraz u  $n = 1$  z grupy PBO w 8 tygodniu badania (pacjent ten miał myśli samobójcze w wywiadzie); obaj pacjenci kontynuowali przypisane leczenie; do 24 tyg. nie odnotowano przypadków samobójstw lub zachowań samookaleczających;

13 – podwyższenie AST lub ALT 2–4. stopnia wg NCI-CTCAE ( $> 3 \times$  GGN) występowało z podobną częstością u chorych z grup GUS i PBO. Zwiększenie aktywności ALT stwierdzono u odpowiednio 5/254 (2%) chorych z grup GUS vs 2/124 (2%) chorych z grupy PBO, a zwiększoną aktywność AST u 4/254 (2%) chorych z grup GUS vs 4/124 (3%) chorych z grupy PBO. Nie wykazano wyraźnego związku tych AEs z przyjmowanym leczeniem. Wśród pacjentów z grup GUS nie odnotowano wzrostu aktywności ALT 3. stopnia ( $> 5 \times$  GGN) lub 4. stopnia ( $> 20 \times$  GGN). Nie odnotowano również wzrostu aktywności AST 4. stopnia ( $> 20 \times$  GGN). Częstość występowania zwiększenia aktywności AST 3. stopnia była zbliżona w grupach leczonych GUS i PBO, odpowiednio 2/254 (1%) vs 2/124 (2%). Stwierdzone nieprawidłowości były na ogół przemijające i żadna nie skutkowała odstawieniem badanego leku.

**Nieprawidłowości hematologiczne** stopnia 2 wg NCI-CTCAE były rzadkie i ogólnie występowały z podobną częstością u chorych z grup GUS i PBO. U dwóch pacjentów z grupy GUS 100 Q4W i jednego pacjenta w grupie GUS 100 Q8W wystąpiła zmniejszenie liczby neutrofilii 2. stopnia ( $< 1,5-1,0 \times 10^9/l$ ); nieprawidłowości te były przemijające i odwracalne, ustąpiły samoistnie bez leczenia, nie były związane z zakażeniami i nie skutkowało przerwaniem leczenia. Zmniejszenie liczby limfocytów 2. stopnia występowały u zbliżonego odsetka chorych z grup leczonych GUS i PBO, odpowiednio u 5/254 (2%) i 3/124 (2%) pacjentów. Jedyną odnotowaną nieprawidłowością hematologiczną 3. stopnia wg NCI-CTCAE był spadek liczby limfocytów ( $< 0,5-0,2 \times 10^9/l$ ) u trzech pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W. Nie stwierdzono nieprawidłowości 4. stopnia. U dwóch z trzech pacjentów z limfocytopenią 3. stopnia stwierdzono nieprawidłowości 2. stopnia ( $< 0,8-0,5 \times 10^9/l$ ) przed podaniem pierwszej dawki guselkumabu. Wszystkie epizody limfocytopenii 3. stopnia były przemijające, a parametry wróciły do normy na następnej wizycie. Żadna z nieprawidłowości hematologicznych odnotowanych u pacjentów leczonych guselkumabem nie doprowadziła do przerwania leczenia; jeden przypadek zmniejszonej liczby limfocytów 2. stopnia uznano za powiązany z zakażeniem (zapalenie miazgi zęba lub ropień, który ustąpił).

#### **Analiza bezpieczeństwa w okresie leczenia aktywnego przedstawiona w publikacji *Ritchlin 2021***

	GUS 100 Q4W (N = 128) [0-60 tyg.]	GUS 100 Q8W (N = 127) [0-60 tyg.]	PBO → GUS 100 Q4W (N = 126) [24-60 tyg.]	GUS ogółem (N = 369)
Jakiegokolwiek AEs, n (%)	89 (69,5%)	87 (68,5%)	55 (48,2%)	231 (62,6%)
Jakiegokolwiek SAEs, n (%)	4 (3,1%)	8 (6,3%)	4 (3,5%)	16 (4,3%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	1 (0,8%)	5 (3,9%)	3 (2,6%)	9 (2,4%)
Zakażenia, n (%)	49 (38,3%)	54 (42,5%)	30 (26,3%)	133 (36,0%)
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, n (%)	2 (1,8%) <sup>1</sup>	0 (0%)	2 (1,6%) <sup>2</sup>	4 (1,1%)
Zmniejszona liczba neutrofilów <sup>3</sup>	1. stopnia	13 (10,2%)	9 (7,1%)	26 (7,1%)
	2. stopnia	3 (2,3%)	1 (0,8%)	4 (1,1%)
	3. stopnia	0 (%)	0 (%)	1 (0,3%)

**DISCOVER-1;**  
publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

	<b>4. stopnia</b>	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (0%)
<b>Zmniejszona liczba PLT<sup>4</sup></b>	<b>1. stopnia</b>	3 (2,3%)	8 (6,3%)	3 (2,7%)	14 (3,8%)
	<b>2. stopnia</b>	0 (%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,3%)
	<b>3. lub 4. stopnia</b>	0 (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>1. stopnia</b>	14 (10,9%)	7 (5,6%)	5 (4,4%)	26 (7,1%)
<b>Zmniejszona liczba leukocytów<sup>5</sup></b>	<b>2. stopnia</b>	3 (2,3%)	1 (0,8%) <sup>9</sup>	1 (0,9%)	5 (1,4%) <sup>10</sup>
	<b>3. stopnia</b>	0 (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>1. stopnia</b>	67 (52,3%)	43 (34,1%)	32 (28,3%)	142 (38,7%)
<b>Podwyższona aktywność ALT<sup>6</sup></b>	<b>2. stopnia</b>	3 (2,3%)	4 (3,2%)	4 (3,5%)	11 (3,0%)
	<b>3. stopnia</b>	0 (0%)	1 (0,8%) <sup>11</sup>	0 (0%)	1 (0,3%)
	<b>4. stopnia</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>1. stopnia</b>	42 (32,8%)	35 (27,8%)	25 (22,1%)	102 (27,8%)
<b>Podwyższona aktywność AST<sup>6</sup></b>	<b>2. stopnia</b>	3 (2,3%)	4 (3,2%)	3 (2,7%)	10 (2,7%)
	<b>3. stopnia</b>	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,9%)	3 (0,8%) <sup>12</sup>
	<b>4. stopnia</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>1. stopnia</b>	12 (9,4%)	1 (0,8%)	8 (7,1%)	21 (5,7%)
<b>Podwyższona bilirubina we krwi<sup>7</sup></b>	<b>2. stopnia</b>	0 (0%)	5 (4,0%) <sup>13</sup>	2 (1,8%)	7 (1,9%)
	<b>3. lub 4. stopnia</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	<b>Jakiegokolwiek AEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)</b>	129,0 (103,6; 158,8)	121,9 (97,6; 150,4)	104,3 (78,6; 135,7)	119,6 (104; 136,1)
<b>Jakiegokolwiek SAEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)</b>	5,3 (1,4; 13,6)	2,8 (0,8; 7,1)	5,9 (2,5; 11,6)	4,5 (2,6; 7,3)	
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)</b>	0,7 (0,0; 3,8)	3,6 (1,2; 8,3)	3,9 (0,8; 11,5)	2,5 (1,1; 4,7)	
<b>Zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)</b>	45,4 (30,6; 64,8)	44,6 (33,0; 59,0)	51,7 (38,8; 67,4)	47,4 (39,7; 56,2)	
<b>Poważne (<i>serious</i>) zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)</b>	2,6 (0,3; 9,5)	0,0 (0,0; 0,2)	1,4 (0,2; 5,1)	1,1 (0,3; 2,8)	

1 – po jednym pacjencie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek i urosepsą w 24–60 tyg.;

2 – po jednym pacjencie z zapaleniem oskrzeli i zapaleniem tkanki łącznej w 24.–60. tyg.;

3 – 1. stopnia < DGN do  $1,5 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia < 1, 5 do  $1,0 \times 10^9/l$ ; 3. stopnia < 1,0 do  $0,5 \times 10^9/l$ ; 4. stopnia <  $0,5 \times 10^9/l$ ;

4 – 1. stopnia < DGN do  $75,0 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia < 75,0 do  $50,0 \times 10^9/l$ ; 3. lub 4. stopnia <  $50,0 \times 10^9/l$ ;

5 – 1. stopnia < DGN do  $3,0 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia < 3,0 do  $1,0 \times 10^9/l$ ; 3. lub 4. stopnia <  $2,0 \times 10^9/l$ ;

6 – 1. stopnia > 1 do  $3 \times GGN$ ; 2. stopnia < 3 do  $5 \times GGN$ ; 3. stopnia > do  $20 \times GGN$ ; 4. stopnia >  $20 \times GGN$ ;

7 – 1. stopnia > GGN do  $1,5 \times GGN$ ; 2. stopnia  $1,5 \times GGN$  do  $3,0 \times GGN$ ; 2. stopnia; 3. stopnia >  $3,0 \times GGN$ ; 2. Stopnia;

8 – niezwiązane z zakażeniem; ustąpiło w ciągu 8 dni bez leczenia;

9 – ustąpiło samoistnie do czasu kolejnej wizyty bez leczenia; niezwiązane z krwawieniem;



**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

10 – związane z zakażeniem (zapalenie miazgi zębowej, ropień zęba) przed 24. tygodniem badania i skutkujące przerwaniem leczenia guselkumabem u jednego pacjenta; nie było związane z zakażeniem ani nie doprowadziło do odstawienia badanego leku u innych pacjentów;

11 – u pacjenta z podwyższoną aktywnością ALT 1. stopnia i AST 2. stopnia we wstępnym badaniu przesiewowym i jednocześnie przyjmowanymi lekami, w tym metotreksatem, celekoksybem, izoniazidem i epinastyną; z towarzyszącym podwyższeniem aktywności AST stopnia 2. i potwierdzonych USG stłuszczeniem wątroba w 36. tygodniu; ALT i AST spadł do 1. stopnia 14 dni później bez przerywania podawania badanego leku; następnie w 52. Tygodniu odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi do 2. stopnia;

12 – wszystkie z czasem ustąpiły; żaden z nich nie doprowadził do przerwania stosowania badanego leku;

13 –  $>2,0 \times$  GGN u dwóch pacjentów: 1) u osoby w podeszłym wieku z podwyższonym stężeniem bilirubiny na początku badania i w trakcie badania; z zespołem Gilberta w wywiadzie; brak wzrostu aktywności ALT/AST  $\geq 2$ . stopień; nie jest wymagał interwencji; 2) patrz przypis 11;

**Myśli lub zachowania samobójcze:** do 60. tygodnia zgłoszono pięć przypadków myśli samobójczych, w tym po jednym pacjencie w każdej z grup otrzymujących PBO i GUS 100 Q8W w okresie od 0 do 24. Tygodnia oraz po jednym pacjencie w każdej z grup otrzymujących GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO  $\rightarrow$  GUS 100 Q4W w tygodniu 24.-60. Wszystkie pięć zdarzeń miało poziom 1 wg eC-SSRS.

**Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji *Rahman 2021c***  
**(pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.])**

	GUS 100 Q4W (N = 373) [0-24 tyg.]	GUS 100 Q8W (N = 375) [0-24 tyg.]	PBO <sup>1</sup> (N = 372) [0-24 tyg.]	GUS ogółem <sup>2</sup> (N = 748) [0-24 tyg.]	
Jakiegokolwiek AEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	153,7 (132,3; 177,7)	147,7 (127,0; 170,7)	142,8 (122,5; 165,6)	150,6 (135,6; 166,9)	
Jakiegokolwiek SAEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	4,7 (2,0; 9,3)	4,1 (1,6; 8,4)	7,1 (3,7; 12,3)	4,4 (2,5; 7,3)	
Zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	52,4 (41,6; 65,2)	46,6 (36,5; 58,6)	49,9 (39,4; 62,4)	49,5 (41,9; 57,9)	
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	1,8 (0,4; 5,1)	0,6 (0,0; 3,2)	1,7 (0,4; 5,1)	1,2 (0,3; 3,0)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia, częstość/100-pacjento-lat (95% CI)	4,7 (2,0; 9,3)	2,9 (1,0; 6,8)	4,1 (1,6; 8,4)	3,8 (2,0; 6,5)	
Zgon, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	0 (0%)	
Nowotwory, n (%)	0 (0%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)	
MACE, n (%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)	
Zakażenia oportunistyczne, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Przypadki gruźlicy, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Choroby zapalne jelit, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%) <sup>4</sup>	0 (0%)	
Reakcje w miejscu podania, n (%)	4 (1,1%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)	9 (1,2%)	
	<b>1. stopnia</b>	130/371 (35,0%)	105/373 (28,2%)	111/370 (30,0%)	235/744 (31,6%)
Podwyższona aktywność ALT, n/N (%) <sup>3</sup>	<b>2. stopnia</b>	10/371 (2,7%)	4/373 (1,1%)	5/370 (1,4%)	14/744 (1,9%)
	<b>3. stopnia</b>	4/371 (1,1%)	3/373 (0,8%)	2/370 (0,5%)	7/744 (0,9%)
	<b>4. stopnia</b>	0/371 (0%)	0/373 (0%)	1/370 (0,3%)	0/744 (0%)

<b>DISCOVER-1;</b> publikacje: <i>Deodhar 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>Ritchlin 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>Rahman 2021c</i> (pacjenci z badań <i>DISCOVER-1</i> [do 60 tyg.] i <i>DISCOVER-2</i> [do 52-tyg.]), <i>Mease 2020</i> [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i <i>Mease 2021</i> [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796					
Podwyższona aktywność ALT wśród pacjentów wyjściowo stosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	82/216 (38,0%)	66/207 (31,9%)	78/225 (34,7%)	148/423 (35,0%)
	2. stopnia	7/216 (3,2%)	3/207 (1,4%)	5/225 (2,2%)	10/423 (2,3%)
	3. stopnia	2/216 (0,9%)	2/207 (1,0%)	1/225 (0,4%)	4/423 (0,9%)
	4. stopnia	0/216 (0%)	0/207 (0%)	0/225 (0%)	0/423 (0%)
Podwyższona aktywność ALT wśród pacjentów wyjściowo niestosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	48/155 (31,0%)	39/166 (23,5%)	33/145 (22,8%)	87/321 (27,1%)
	2. stopnia	3/155 (1,9%)	1/166 (0,6%)	0/145 (0%)	4/321 (1,2%)
	3. stopnia	2/155 (1,3%)	1/166 (0,6%)	1/145 (0,7%)	3/321 (0,9%)
	4. stopnia	0/155 (0%)	0/166 (0%)	1/145 (0,7%)	0/321 (0%)
Podwyższona aktywność AST, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	80/371 (21,6%)	70/373 (18,8%)	74/370 (20,0%)	150/744 (20,2%)
	2. stopnia	6/371 (1,6%)	6/373 (1,6%)	2/370 (0,5%)	12/744 (1,6%)
	3. stopnia	6/371 (1,6%)	2/373 (0,5%)	4/370 (1,1%)	8/744 (1,1%)
	4. stopnia	0/371 (0%)	0/373 (0%)	0/370 (0%)	0/744 (0%)
Podwyższona aktywność AST wśród pacjentów wyjściowo stosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	56/216 (25,9%)	41/207 (19,8%)	54/225 (24,0%)	97/423 (22,9%)
	2. stopnia	4/216 (1,9%)	3/207 (1,4%)	1/225 (0,4%)	7/423 (1,7%)
	3. stopnia	2/216 (0,9%)	1/207 (0,5%)	1/225 (0,4%)	3/423 (0,7%)
	4. stopnia	0/216 (0%)	0/207 (0%)	0/225 (0%)	0/423 (0%)
Podwyższona aktywność AST wśród pacjentów wyjściowo niestosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	24/155 (15,5%)	29/166 (17,5%)	20/145 (13,8%)	53/321 (16,5%)
	2. stopnia	2/155 (1,3%)	3/166 (1,8%)	1/145 (0,7%)	5/321 (1,6%)
	3. stopnia	4/155 (2,6%)	1/166 (0,6%)	3/145 (2,1%)	5/321 (1,6%)
	4. stopnia	0/155 (0%)	0/166 (0%)	0/145 (0%)	0/321 (0%)
Zmniejszona liczba neutrofilów, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	22/371 (5,9%)	21/373 (5,6%)	12/370 (3,2%)	43/744 (5,8%)
	2. stopnia	6/371 (1,6%)	6/373 (1,6%)	3/370 (0,8%)	12/744 (1,6%)
	3. stopnia	0/371 (0%)	0/373 (0%)	1/370 (0,3%)	0/744 (0%)
	4. stopnia	1/371 (0,3%)	0/373 (0%)	0/370 (0%)	1/744 (0,1%)
Przeciwciała przeciw leкови, n/N (%)		9/371 (2,4%)	6/373 (1,6%)	nd.	15/744 (2,0%)
1 – w tym dane z obserwacji chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4W z grup PBO – dane wyłącznie za okres leczenia PBO;					
2 – dane z obserwacji wszystkich chorych leczonych GUS, w tym chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4W z grup PBO;					
3 – zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE;					
4 – u jednego chorego z grupy PBO odnotowano przypadek zapalnych chorób jelit i zapalenia tętnicy i ciała rzęskowego.					
		GUS 100 Q4W (N = 373) [0-52/60 tyg.]	GUS 100 Q8W (N = 375) [0-52/60 tyg.]	PBO →GUS 100 Q4W <sup>1</sup> (N = 352) [0-52/60 tyg.]	GUS ogółem <sup>2</sup> (N = 1110) [0-52/60 tyg.]

**DISCOVER-1;**  
publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Jakiegokolwiek AEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	115,4 (101,3; 130,9)	114,3 (100,3; 129,6)	91,5 (77,1; 107,9)	108,6 (100,2; 117,4)	
Jakiegokolwiek SAEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	4,0 (2,2; 6,6)	4,8 (2,9; 7,6)	7,0 (3,8; 11,8)	4,9 (3,6; 6,6)	
Zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	37,9 (31,3; 45,4)	40,6 (33,8; 48,4)	39,1 (30,5; 49,3)	39,2 (35,0; 43,8)	
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	0,8 (0,2; 2,3)	1,3 (0,4; 3,1)	2,5 (0,8; 5,8)	1,3 (0,7; 2,3)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)	2,6 (1,3; 4,8)	2,1 (0,9; 4,1)	3,5 (1,4; 7,1)	2,6 (1,7; 3,8)	
Zgon, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nowotwory, n (%)	0 (0%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)	
MACE, n (%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	
Zakażenia oportunistyczne, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Przypadki gruźlicy, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Choroby zapalne jelit, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Reakcje w miejscu podania, n (%)	9 (2,4%)	6 (1,6%)	4 (1,1%)	19 (1,7%)	
Podwyższona aktywność ALT, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	153/371 (41,2%)	125/373 (33,5%)	90/351 (25,6%)	386/1095 (33,6%)
	2. stopnia	17/371 (4,6%)	6/373 (1,6%)	7/351 (2,0%)	30/1095 (2,7%)
	3. stopnia	4/371 (1,1%)	4/373 (1,1%)	0/351 (0%)	8/1095 (0,7%)
	4. stopnia	0/371 (0%)	0/373 (0%)	0/351 (0%)	0/1095 (0%)
Podwyższona aktywność ALT wśród pacjentów wyjściowo stosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	92/216 (42,6%)	74/207 (35,7%)	57/213 (26,8%)	223/636 (35,1%)
	2. stopnia	10/216 (4,6%)	4/207 (1,9%)	5/213 (2,3%)	19/636 (3,0%)
	3. stopnia	2/216 (0,9%)	3/207 (1,4%)	0/213 (0%)	5/636 (0,8%)
	4. stopnia	0/216 (0%)	0/207 (0%)	0/213 (0%)	0/636 (0%)
Podwyższona aktywność ALT wśród pacjentów wyjściowo niestosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	61/155 (39,4%)	51/166 (30,7%)	33/138 (23,9%)	145/459 (31,6%)
	2. stopnia	7/155 (4,5%)	2/166 (1,2%)	2/138 (1,4%)	11/459 (2,4%)
	3. stopnia	2/155 (1,3%)	1/166 (0,6%)	0/138 (0%)	3/459 (0,7%)
	4. stopnia	0/155 (0%)	0/166 (0%)	0/138 (0%)	0/459 (0%)
Podwyższona aktywność AST, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	103/371 (27,8%)	85/373 (22,8%)	74/351 (21,1%)	262/1095 (23,9%)
	2. stopnia	14/371 (3,8%)	11/373 (2,9%)	6/351 (1,7%)	31/1095 (2,8%)
	3. stopnia	6/371 (1,6%)	2/373 (0,5%)	1/351 (0,3%)	9/1095 (0,8%)
	4. stopnia	0/371 (0%)	0/373 (0%)	0/351 (0%)	0/1095 (0%)

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

Podwyższona aktywność AST wśród pacjentów wyjściowo stosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	68/216 (31,5%)	50/207 (24,2%)	46/213 (21,6%)	164/636 (25,8%)
	2. stopnia	9/216 (4,2%)	5/207 (2,4%)	4/213 (1,9%)	18/636 (2,8%)
	3. stopnia	2/216 (0,9%)	1/207 (0%)	0/213 (0%)	3/636 (0,5%)
	4. stopnia	0/216 (0%)	0/207 (0%)	0/213 (0%)	0/636 (0%)
Podwyższona aktywność AST wśród pacjentów wyjściowo niestosujących MTX, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	35/155 (22,6%)	35/166 (21,1%)	28/138 (20,3%)	98/459 (21,4%)
	2. stopnia	5/155 (3,2%)	6/155 (3,6%)	2/138 (1,4%)	13/459 (2,8%)
	3. stopnia	4/155 (2,6%)	1/155 (0,6%)	1/138 (0,7%)	6/459 (1,3%)
	4. stopnia	0/155 (0%)	0/155 (0%)	0/138 (0%)	0/459 (0%)
Zmniejszona liczba neutrofilów, n/N (%) <sup>3</sup>	1. stopnia	29/371 (7,8%)	36/373 (9,7%)	15/351 (4,3%)	80/1095 (7,3%)
	2. stopnia	12/371 (3,2%)	10/373 (2,7%)	3/351 (0,9%)	25/1095 (2,3%)
	3. stopnia	1/371 (0,3%)	2/373 (0,5%)	2/351 (0,3%)	5/1095 (0,5%)
	4. stopnia	1/371 (0,3%)	0/373 (0%)	0/351 (0%)	1/1095 (0,1%)
Przeciwciała przeciw leкови, n/N (%)		17/371 (4,6%)	18/373 (4,8%)	14/350 (4,0%)	49/1094 (4,5%)

1 – dane z obserwacji chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4W z grup PBO – dane wyłącznie za okres leczenia GUS;

2 – dane z obserwacji wszystkich chorych leczonych GUS, w tym chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4W z grup PBO;

3 – zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE.

**Uwagi**

- Randomizacja: z wykorzystaniem systemu IWRS – komputerowo generowane bloki randomizacyjne ze stratyfikacją na wyjściowe stosowanie DMARD (tak vs nie) oraz wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$  (tak vs nie); randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO;
- Zaślepienie: GUS i PBO były dostarczane w identycznych napełnionych strzykawkach z nieidentyfikującymi etykietami, a pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania;
- Okres skryningu: 6 tyg.; okres leczenia w porównaniu do placebo: od 0 do 24 tyg.; okres leczenia aktywnego: od 24 do 52 tyg. (ostatnie podanie leku w 48 tyg.);
- Ocena skuteczności była prowadzona do 24 tyg. wśród wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;
- Ocena bezpieczeństwa prowadzona była w okresie do 12 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku (60 tydzień; 14 listopad 2019 r.) wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia, zgodnie z otrzymanym leczeniem;
- W ocenie badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* poza publikacjami pełnotekstowymi uwzględniono dodatkowo 27 doniesień konferencyjnych (prezentowały one nowe informacje lub bardziej precyzyjne dane względem danych z publikacji pełnotekstowych): *Coates 2020* (+ poster do niego), *Coates 2021*, *Coates 2021a*, *Coates 2021b*, *Curtis 2020*, *Curtis 2020a*, *Curtis 2021*, *Curtis 2021a* (+ poster do niego), *Curtis 2021b* (+ poster do niego), *Deodhar 2020a* (+ poster do niego), *Dutz 2020*, *Gottlieb 2020*, *Gottlieb 2020a*, *Gottlieb 2021*, *Helliwell 2020*, *Kavanaugh 2021*, *McInnes 2021b*, *Mease 2020a*, *Mease 2021a* (+ poster do niego), *Mease 2021b*, *Nash 2021* (+ poster do niego), *Orbai 2020*, *Orbai 2021*, *Rahman 2021a*, *Rahman 2021b* (+ poster do niego), *Ritchlin 2021a* oraz *Ritchlin 2021b* – ich wyniki zaprezentowano w treści raportu, celem zachowania większej przejrzystości niniejszej tabeli; podobne podejście zastosowano dla danych pozyskanych ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*

**DISCOVER-1;**

publikacje: *Deodhar 2020* [ocena do 24 tyg.], *Ritchlin 2021* [ocena do 52 tyg.], *Rahman 2021c* (pacjenci z badań *DISCOVER-1* [do 60 tyg.] i *DISCOVER-2* [do 52-tyg.]), *Mease 2020* [ocena punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych] i *Mease 2021* [zmiany wyniku skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg. – badania *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03162796

- W celu niepotrzebnego niepowielania informacji dane z publikacji, które przedstawiały wyniki zarówno dla badania *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* zamieszczono tylko w jednej z tabel końcowych do tych prób

### 15.14.2 DISCOVER-2

Tabela 194. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DISCOVER-2*.

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *Mclnnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *Mclnnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	118 ośrodków w 13 państwach (w tym w Polsce, n = 85)	<b>Sponsor</b>	Janssen Research & Development
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Skryning: 13 lipca 2017 r. – 3 sierpień 2018 r.</p> <p>Zakończenie ocen skuteczności vs PBO: 24 tydz. <i>Mease 2020</i> [ostatnia wizyta 6 marzec 2019 r.]; ostatnie dostępne wyniki oceny skuteczności w okresie leczenia aktywnego: 52 tydz. <i>Mclnnes 2021</i> [ostatnia wizyta 10 wrzesień 2019 r.] oraz 100 tydz. <i>Mclnnes 2021a</i></p> <p>Zakończenie oceny bezpieczeństwa vs PBO: 24 tydz. <i>Mease 2020</i> [ostatnia wizyta 6 marzec 2019 r.]; ostatnie dostępne wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia aktywnego: 52 tydz. <i>Mclnnes 2021</i> [ostatnia wizyta 10 wrzesień 2019 r.] oraz 112 tydz. <i>Mclnnes 2021a</i></p> <p>Okres obserwacji vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GUS 100 Q4W – średnia: 23,8 miesiący (SD: 1,9); GUS 100 Q8W – średnia: 23,9 miesiący (SD: 1,3); PBO – średnia: 24, 0 miesiący (SD: 0,5) (<i>Mease 2020</i>)</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Oszacowano, że do badania należy włączyć 684 pacjentów (po 228 chorych do każdej z grup), aby można było wykryć różnice z pomiędzy grupami PBO i GUS w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg.), przy &gt; 99% mocy testu (<math>\alpha = 0,05</math>; test dwustronny), zakładając odsetki odpowiedzi ACR20 w grupach GUS i PBO odpowiednio 45% i 25%.</p> <p>Oszacowano, że do badania należy włączyć 684 pacjentów), aby można było wykryć różnice z pomiędzy grupami PBO i GUS w zakresie zmiany wyniku ogólnego zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg. przy &gt; 99% mocy testu zakładając zmianę o 0,9 w grupie PBO i 0,3 w grupach GUS oraz SD = 2,5 dla każdej z grup.</p> <p>W celu zwiększenia liczebności próby w przypadku punktów końcowych odnoszących się do ustąpienia lub zmian w zakresie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców (podgrupy o niskiej liczebności) zaplanowano zbiorczą analizę wyników wśród chorych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (wyniki zaprezentowano w publikacji <i>Maese 2020</i>).</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	Różnice pomiędzy grupami dla oceniano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela dla dychotomicznych punktów końcowych i za pomocą analiz kowariancji dla ciągłych punktów końcowych. We wszystkich modelach jako zmienne niezależne uwzględniono przypisane leczenie, wyjściowe		

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-2**

publikacje: *Maese 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

stosowanie niebiologicznych DMARD (tak vs nie), najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu ( $< 2,0$  mg/dl vs  $\geq 2,0$  mg/dl) oraz wartości wyjściowe. Różnice dla ciągłych punktów końcowych ocenianych radiograficznie oceniano za pomocą analiz kowariancji. 95% CI dla różnic procentowych w porównaniu z PBO zostały określone na podstawie statystyki Walda.

Z uwagi na różnice w podejściu organów zatwierdzających do wielokrotnej oceny statystycznej wyników badań zastosowano dwie odmienne procedury testowania wielokrotnego (A- *US procedure* i B- *Global procedure*), przedstawione graficznie w załączniku do publikacji *Maese 2020*. Oba te podejścia zakładały, że w przypadku głównego punktu końcowego w pierwszej kolejności testowane będą różnice dla grupy GUS 4qw, następnie dla grupy GUS 8qw (dla każdego  $\alpha = 0,05$ ). Pierwsze z podejść kontrolowało ogólny poziom błędów typu 1 dla głównych drugorzędowych punktów końcowych dla obu dawek z  $\alpha = 0,05$  zgodnie z zasadami przedstawionymi graficznie w załączniku do publikacji *Maese 2020*. Drugie podejście kontrolowało ogólny poziom błędów typu 1 dla tych punktów końcowych dla każdej z dawek z  $\alpha = 0,05$  zgodnie z inną procedurą przedstawioną graficznie w załączniku do publikacji *Maese 2020*. Wyniki dla pierwszego z podejść zaprezentowano w treści publikacji *Maese 2020*, natomiast dla drugiego z podejść w załączniku do niej.

W przypadku h analiz skuteczności zastosowano zasady postępowania z brakującymi danymi. Pacjenci, którzy spełnili kryteria niepowodzenia leczenia (przerwanie leczenia w ramach badania, zakończenie uczestnictwa w badaniu, rozpoczęcie lub zwiększenie dawek stosowanych DMARD lub doustnych kortykosteroidów, lub rozpoczęcie leczenia ŁZS zabronionego protokołem) zostali uznani za osoby z brakiem odpowiedzi w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowych i jako osoby z brakiem poprawy w stosunku do wartości wyjściowej dla ciągłych punktów końcowych. Brakujące dane zostały przypisane osobom z brakiem odpowiedzi w przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowych, natomiast w przypadku ciągłych punktów końcowych w takiej sytuacji stosowano wielokrotną imputację, zakładając, model *random* i używając przewidywanej wartości z pełnej specyfikacji warunkowej metody regresji (wymagającej 200 udanych imputacji) dla każdej brakującej wartości. W przypadku punktów końcowych ocenianych radiograficznie nie stosowano zasad postępowania z brakującymi danymi, brakujące dane przypisywano stosując wielokrotną imputację, zakładając, model *random* i używając przewidywanej wartości z pełnej specyfikacji warunkowej metody regresji (wymagającej 200 udanych imputacji) dla każdej brakującej wartości.

Dla każdej zmiennej kwalifikującej się do imputacji przypisanie musiało być ograniczone tylko do przypisania w obrębie możliwego zakresu wartości.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20% wg *American College of Rheumatology*) w 24 tyg.;

**Główne drugorzędowe punkty końcowe:**

- Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 24 tyg.;
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza (IGA, *Investigator Global Assessment*) w 24 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
- Odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20%) w 16 tyg.;
- Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;

Punkty  
końcowe

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
- Zmiana punktacji LEI (*Leeds Enthesitis Index*) oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych wyjściowo;
- Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców in w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
- Zmiana punktacji komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (*36-item short form health survey*) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Zmiana wyniku DAS28 w 24 tyg.;
- Zmiana punktacji komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
- Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 16 tyg.;
- Odsetek pacjentów z ACR70 (poprawa o 70%) w 24 tyg.;

**Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:**

- Punkty końcowe związane z zmniejszeniem nasilenia oznak/objawów i funkcjonowaniem fizycznym:
  - Odsetek pacjentów z ACR20, ACR50, i ACR70 w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Procentowa zmiana wyniku komponent ACR w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku HAQ-DI w ciągu wizyt do 100 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;
  - Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę wyniku HAQ-DI (poprawa o  $\geq 0,35$  w porównaniu z wartością wyjściową) w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród chorych z wyjściową wartością  $\geq 0,35$ ;
  - Odsetek pacjentów z odpowiedzią DAS28 w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z remisją DAS28 w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku DAS28 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych wyjściowo;
  - Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
  - Zmiana punktacji LEI (*Leeds Enthesitis Index*) oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych wyjściowo;
  - Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;
  - Zmiana punktacji PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana punktacji GRACE (*GRAppa Composite score*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana punktacji WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana punktacji mCPDAI (*modified Composite Psoriatic Disease Activity Index*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Zmiana punktacji DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
- Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR20 w 52 i 100 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg.;
- Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR50 w 52 i 100 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.;
- Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią ACR70 w 52 i 100 tyg. wśród chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg.;
- Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią HAQ-DI w 52 i 100 tyg. wśród chorych z odpowiedzią HAQ-DI w 24 tyg.;
- Odsetek chorych osiągających minimalną aktywność choroby (MDA, *minimal disease activity*) w ciągu wizyt do 100 tyg.;
- Odsetek chorych osiągających  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  i  $\geq 90\%$  poprawę wyjściowego wyniku BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa i zajęciem stawów obwodowych jako pierwotnym objawem artretycznym łZS;
- Punkty końcowe związane z chorobą skóry:
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$  i  $100\%$  poprawę wyjściowego wyniku wskaźnika PASI (*Psoriatic Area and Severity Index*) w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 (całkowite ustąpienie) w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Zmiana wyniku PASI w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów z wynikiem DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) 0 lub 1 ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów osiągających  $\geq 5$  poprawę wyniku DLQI w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród chorych z wyjściową wartością DLQI  $\geq 5$  i wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Zmiana wyniku DLQI w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zarówno odpowiedzi PASI75, jak i ACR20 na podstawie wizyt w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
  - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zarówno odpowiedź PASI75, jak i zmodyfikowaną odpowiedź PsARC w ciągu wizyt do 100 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała (BSA) i IGA  $\geq 2$  (łagodnym);
- Punkty końcowe związane ze strukturalnym uszkodzeniem stawów:
  - Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku całkowitego zmodyfikowanej skali vdH-S w okresie od 24 do 52 tyg., od 24 do 100 tyg. i od 52 do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku oceny erozji stawów (*erosion score*) zmodyfikowanej skali vdH-S w okresie od 24 do 52 tyg., od 24 do 100 tyg. i od 52 do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku JSN (*joint space narrowing*) zmodyfikowanej skali vdH-S w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;



**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Zmiana wyniku JSN zmodyfikowanej skali vdH-S w okresie od 24 do 52 tyg., od 24 do 100 tyg. i od 52 do 100 tyg.;
  - Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w podziale na ich umiejscowienie oraz typ uszkodzenia (np. erozja dłoni, JSN dłoni, erozja stóp, JSN stóp) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z zmianą  $\leq 0$  i  $\leq 0,5$  wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z zmianą  $\leq 0$  i  $\leq 0,5$  wyniku JSN zmodyfikowanej skali vdH-S w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z progresją radiograficzną (w oparciu o ocenę najmniejszej zmiany mierzalnej [SDC, z ang. *smallest detectable change*]) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z progresją radiograficzną erozji stawów (w oparciu o ocenę SDC) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z progresją radiograficzną JSN (w oparciu o ocenę SDC) w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
  - Odsetek pacjentów z deformacjami o obrazie „zastruganego otówka” (*pencil in cup*) lub uogólnioną osteolizą (*gross osteolysis*) w ciągu wizyt do 100 tyg.;
- Punkty końcowe związane z jakością życia związaną ze zdrowiem:
    - Zmiana w punktacji PCS kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Zmiana wyniku MCS kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Zmiana wyników domen kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 5$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku MCS kwestionariusza SF-36 MCS w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 5$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji PCS kwestionariusza SF-36 PCS w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Zmiana wyniku oceny FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli  $\geq 4$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie poprawy wyniku FACIT-Fatigue w ciągu wizyt do 100 tyg.;
    - Zmiana wyniku EuroQol kwestionariusza EQ-5D-VAS i wyniku indeksu EQ-5D w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu wizyt do 100 tyg.;

**Ocena bezpieczeństwa:**

- AEs,
- SAEs,
- AEs prowadzące do przerwania leczenia,
- AEs specjalnego zainteresowania: zakażenia, reakcje w miejscu podania, nowotwory, główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE; zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem), myśli lub zachowania samobójcze (raportowane zgodnie z eC-SSRS [*electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*]), zmiany parametrów laboratoryjnych.

AEs przypisywano do kategorii ciężkości zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE (*National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events*).

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

**Interwencja i komparatory****Interwencja:**

- guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) (w 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 i 100 tyg.) oraz PBO w celu zachowania zaślepienia (w 8, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 i 96 tyg.);
- guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) (co 4 tyg. od 0 do 100 tyg.);

**Komparator:** PBO Q4W podawane podskórnie w tygodniach 0-24 (co 4 tyg. od 0 do 24 tyg.). Od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 100 tyg. (co 4 tyg. od 24 do 100 tyg.);

**Sposób podawania:** Przydzielone leczenie było podawane w ośrodku przez osobę z personelu medycznego do czasu aż pacjent (lub jego opiekun) nie został przeszkolony z zakresu jego samodzielnego podawania. Podawanie przydzielonego leczenia przez osobę z personelu medycznego prowadzono w okresie od 0 do 4 tyg. Począwszy od 8 tyg. zgodnie z ustaleniami pomiędzy badaczem i uczestnikiem badania, oraz po właściwym i udokumentowanym przeszkoleniu, możliwe było samodzielne podawanie przydzielonego leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna w ośrodku badawczym pod nadzorem osoby z personelu medycznego. Osobom, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne przydzielone leczenie nadal było podawane przez osobę z personelu medycznego. Po 52 tyg. możliwe było podawanie przypisanego leczenia w warunkach domowych, a pacjent lub jego opiekun otrzymywali zestaw z przypisanym leczeniem. Osoby, które nie wyrażały zgody na samodzielne podanie lub nie były do niego zdolne w dalszym ciągu miały podawane przydzielone leczenie przez osobę z personelu medycznego.

**Dozwolone leczenie wspomagające:**

- w 16 tyg. wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*) np. kontynuować przypisane leczenie, ale lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego z dozwolonych leków dodatkowych: NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/ prednizonu lub jego zamiennika) lub niebiologicznych DMARD (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce  $\geq 5$  mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień); zwiększanie dawki dozwolonych leków dodatkowych dla tej grupy pacjentów powinno zakończyć się do 24 tyg.;
- dozwolone było przyjmowanie doustnych kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg/ prednizonu lub jego zamiennika) o ile dawki leków pozostawały stabilne w okresie  $\geq 2$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i w okresie 0-52 tyg. badania z wyjątkiem pacjentów korzystających z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*); w okresie 24-52 tyg. możliwe było jednokrotne zmniejszenie dawki; w okresie 52-112 tyg. możliwa była zmiana dawkowania oraz typu przyjmowanych doustnych kortykosteroidów; w całym okresie badania możliwa była zmiana dawkowania oraz typu przyjmowanych doustnych kortykosteroidów po decyzji badacza, jeśli u pacjenta wystąpiły nieakceptowalne AEs;
- dozwolone było przyjmowanie NLPZ lub innych leków przeciwbólowych (do dawki handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie), o ile dawki leków pozostawały stabilne w okresie  $\geq 2$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i w okresie 0-52 tyg. badania z wyjątkiem pacjentów korzystających z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*); w okresie 24-52 tyg. możliwe było jednokrotne zmniejszenie dawki;
- dozwolone było przyjmowanie niebiologicznych DMARDs (nie więcej niż 1 jednocześnie z: MTX, SSZ, HCQ lub LEF) o ile leczenie takie było rozpoczęte  $\geq 3$  miesiące wcześniej przed pierwszym podaniem badanego leku, a dawki leków pozostawały stabilne w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku (odpowiednio MTX w dawce 25 mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień); stabilne dawki wymienionych leków musiały być utrzymane w okresie 0-52 tyg. badania z wyjątkiem pacjentów korzystających z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*) oraz jeśli u pacjenta wystąpiły nieakceptowalne AEs; w okresie 51-112 tyg. zmiana dawkowania niebiologicznych DMARDs była możliwa po decyzji badacza do

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

maksymalnej dawki (MTX w dawce 25 mg/tydzień z jednoczesnym przyjmowaniem kwasu foliowego lub folianów w dawce  $\geq 5$  mg/tydzień, SSZ w dawce 3 g/dzień, HCQ w dawce 400 mg/dzień, LEF w dawce 20 mg/dzień);

- W przypadku osób, które stosowały wyjściowo doustne kortykosteroidy, w tym aspirynę i wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2, lub inne leki przeciwbólowe w leczeniu ŁZS, ich dawka musiała być stabilna w okresie 2 tygodni przed pierwszym podaniem analizowanego leku aż do tyg. 52 (wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania);
- Stosowanie miejscowych leków przeciwbólowych (np. kapsaicyny) – ich dawki powinny być stałe do tyg. 52 i zmieniane jedynie w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AEs;
- Stosowanie miejscowych leków przeciwbólowych (w tym kapsaicyny i diklofenaku) było dozwolone i powinno być odnotowane w dokumentacji uczestnika badania (CFR). Stosowanie leków przeciwbólowych w postaci plastrów i miejscowych plastrów było dozwolone i wymagano, aby ich dawki były stałe do tyg. 52 i zmieniane jedynie w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AEs;
- Stosowanie NLPZ i innych leków przeciwbólowych we wskazaniach innych niż ŁZS;
- Krótkoterminowe ( $\leq 2$  tygodnie) podawanie doustnych, dożylnych lub zewnątrzoponowych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS powinno być zastosowane w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy, wziewne, doustne, dooczne i podawane w innych sposób przez śluzówkę kortykosteroidy w terapii innych chorób niż ŁZS.
- Po 24 tyg. stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII);
- Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS- szamponów nielecniczych w dniu z wizytą;

**Zabronione leczenie dodatkowe:**

- Wszystkie inne niebiologiczne DMARDs niż wymienione wyżej i apremilast oraz ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne- ich podawanie musiało zostać wstrzymane na  $\geq 4$  tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 112), doustne kortykosteroidy, a także NLPZ i inne leki przeciwbólowe stosowane w terapii ŁZS u chorych, którzy nie stosowali ich wcześniej w terapii ŁZS (ich podawanie musiało zostać wstrzymane na 2 tyg. przed pierwszą dawką analizowanego leku aż do tyg. 112– wyjątek stanowi sytuacja wcześniejszego opuszczenia badania; w przypadku NLPZ i innych leków przeciwbólowych po 24 tyg. możliwe było jednorazowe obniżenie dawki), zewnątrzoponowe, dożylnie lub domięśniowe kortykosteroidy stosowane w leczeniu ŁZS, długoterminowe ( $> 2$  tygodnie) podawanie doustnych lub dożylnych kortykosteroidów w leczeniu innych chorób niż ŁZS lub łuszczycy (wstrzymane aż do tyg. 112).
- Zalecono unikanie dostawowego (*intra-articular*) podawania kortykosteroidów w leczeniu ŁZS, zwłaszcza w okresie pierwszych 24 tygodni badania;
- Leki biologiczne, cytotoksyczne, inhibitory JAK oraz terapie w trakcie badań;
- Stosowanie leczenia uzupełniającego, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tyg. 52;
- Stosowanie miejscowego leczenia w ŁZS (np. miejscowych kortykosteroidów, leków keratolitycznych [dopuszczony był szampon zawierający kwas salicylowy, ale poza porankami dni z wizytami], smoły węglowej [z wyjątkiem szamponu zawierającego smołę węglową, ale poza porankami dni z wizytami], antraliny, analogów witaminy D3 lub miejscowego takrolimusu i retinoidów) do 24 tyg.
- Stosowanie w leczeniu łuszczycy kortykosteroidów o wysokiej i ultra-wysokiej sile działania (klasa I-II) oraz fototerapii (w tym UVB i solarium; uczestnikom zalecono także unikania wydłużonej ekspozycji na słońce) do tyg. 112.
- Ogólnoustrojowe terapie w leczeniu łuszczycy (PUVA, ogólnoustrojowe retinoidy, cyklosporyna lub takrolimus, z wyjątkiem wymienionego wyżej leczenia wspomagającego) powinny zostać zakończone przed 4 tygodniem przed pierwszym podaniem analizowanych leków aż do tyg. 52.

**Populacja**

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Kryteria włączenia</b> | <p>Wszystkie kryteria musiały być spełnione łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub wiek osiągnięcia pełnoletności wg przepisów lokalnych)</li> </ul> |
|---------------------------|--|

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- ŁZS zdiagnozowane w okresie  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (*CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis*) w momencie skryningu;
- Choroba aktywna zdefiniowana jako:  $\geq 5$  obrzękniętych stawów (*swollen joints*) i  $\geq 5$  tkliwych stawów (*tender joints*) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP  $\geq 0,3$  mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne (przy czym dopuszczano możliwość włączenia chorego po osiągnięciu docelowego wyniku w trakcie ponownej oceny CRP w okresie 6-tygodniowego skryningu);
- $\geq 1$  podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (*arthritis mutilans*), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów;
- Aktywna łuszczyca plackowata z  $\geq 1$  zmianą o średnicy  $\geq 2$  cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczyce lub udokumentowana historia łuszczyce plackowatej;
- Aktywne ŁZS pomimo wcześniejszej terapii niebiologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), apremilastem i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) przy czym:
  - terapię niebiologicznym DMARD definiuje się jako przyjmowanie niebiologicznego DMARD przez  $\geq 3$  miesiące lub objawy nietolerancji;
  - terapię apremilastem definiuje się jako przyjmowanie apremilastu w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone jest badanie, przez co najmniej 4 miesiące lub objawy nietolerancji;
  - terapię NLPZ definiuje się jako przyjmowanie NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie lub objawy nietolerancji;
- Jeśli chory obecnie stosuje niebiologiczne DMARDs (metotreksat [MTX], sulfasalazynę [SSZ], hydroksychlorochinę [HCQ] lub leflunomid [LEF]), leczenie to powinno się rozpocząć w okresie  $\geq 3$  miesiącami, a dawka musi być stabilna w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i nie powinien wywoływać poważnych toksycznych skutków ubocznych przypisywanych niebiologicznemu DMARD. Jeśli obecnie chory nie stosuje MTX, SSZ lub HCQ, nie powinien otrzymywać tych leków w okresie  $\geq 4$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje LEF, nie może go otrzymać w okresie  $\geq 12$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego środka;
  - w przypadku stosowania MTX droga podania i dawka muszą być stabilne; dawka musi wynosić  $\leq 25$  mg/tydzień;
  - w przypadku otrzymywania SSZ dawka musi wynosić  $\leq 3$  g/dobę;
  - w przypadku otrzymywania HCQ, dawka musi wynosić  $\leq 400$  mg/dobę;
  - w przypadku otrzymywania LEF dawka musi wynosić  $\leq 20$  mg/dobę;
- Jeśli chory obecnie stosuje NLPZ lub inne leki przeciwbólowe na ŁZS, musi przyjmować stałą dawkę przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje NLPZ lub innych leków przeciwbólowych na ŁZS nie może otrzymać NLPZ ani innych leków przeciwbólowych na ŁZS w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Jeśli chory obecnie stosuje doustne kortykosteroidy w leczeniu ŁZS, musi otrzymywać stałą dawkę równoważną  $\leq 10$  mg prednizonu/dobę przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku. Jeśli chory obecnie nie stosuje doustnych kortykosteroidów nie może otrzymywać doustnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn lub kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcji przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Przed randomizacją u kobiety wymaga się jednoczesnego potwierdzenia:
  - brak potencjału rozrodczego zdefiniowany jako:
    - okres przedmiesiączkowy – stan przedmiesiączkowy to taki, w którym miesiączka jeszcze nie wystąpiła;
    - okres postmenopauzalny – stan pomenopauzalny jest definiowany jako brak miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Wysokie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) ( $> 40$  IU/l lub mIU/ml) w zakresie pomenopauzalnym może być wykorzystane do potwierdzenia stanu pomenopauzalnego u

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej, jednak w przypadku braku miesiączki przez 12 miesięcy pojedynczy pomiar FSH jest niewystarczający;
- poddane trwałej sterylizacji – metody trwałej sterylizacji obejmują histerektomię, obustronną salpingektomię, obustronne procedury zamknięcia/podwiązania jajowodów oraz obustronne wycięcie jajników;
  - u osób z potencjałem rozrodczym praktykowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji (o wskaźniku niepowodzeń < 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu). Przykłady wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych obejmują:
    - metody niezależne od użytkownika: wszczepialna antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji; urządzenie wewnętrzmaciczne; wewnętrzmaciczny system uwalniający hormon; wazektomia u partnera; abstynencja seksualna (abstynencja seksualna jest uważana za wysoce skuteczną metodę tylko wtedy, gdy jest zdefiniowana jako powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych przez cały okres ryzyka związanego z badanym czynnikiem; wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania i preferowany i zwyczajowy styl życia podmiotu);
    - metody zależne od użytkownika: dwuskładnikowa (zawierająca estrogen i progestagen) antykoncepcja hormonalna związana z hamowaniem owulacji: doustna, dopochwowa i przezskórna; antykoncepcja oparta wyłącznie na hormonie progestagenowym związana z hamowaniem owulacji: doustna i do wstrzykiwań;
- Typowe wskaźniki niepowodzeń mogą różnić się od podanych, gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo. Stosowanie powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod antykoncepcyjnych u osób uczestniczących w badaniach klinicznych;
- Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez ≥12 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
 

UWAGA: W przypadku zmiany potencjału rozrodczego po rozpoczęciu badania (np. u kobiety przed pierwszą miesiączką) lub zmiany ryzyka zajścia w ciążę (np. kobieta, która nie jest aktywna heteroseksualnie staje się aktywna), kobieta musi rozpocząć wysoce skuteczną metodę antykoncepcji zgodnie z opisem w kryteriach włączenia; jeśli stan rozrodczy jest wątpliwy, należy rozważyć dodatkową ocenę;
  - Ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego z surowicy krwi podczas skryningu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w tygodniu 0 u kobiet w wieku rozrodczym;
  - Kobiety muszą wyrazić zgodę na nieoddawanie komórek rozrodczych (komórek jajowych, oocytów) do celów wspomaganego rozrodu od pierwszego podania badanego leku przez ≥ 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
  - Mężczyźni, którzy są aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym i którzy nie przeszli wazektomii muszą wyrazić zgodę na zastosowanie barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatywy [z pianką/żelem/filmem/kremem/czopkiem plemnikobójczym lub stosowania kapturka domacicznego u partnerki, jeśli jest dostępny w ich lokalizacji] lub stosowania wkładki domacicznej u partnerki [nasadka na błonę lub szyjkę macicy] oraz piankę/żel/film/krem/czopek plemnikobójczy, jeśli są dostępne dostępne w ich lokalizacji], podczas badania i przez ≥ 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku. Wszyscy mężczyźni muszą również wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia podczas badania i przez ≥ 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
  - Spełniają kryteria po badaniu przesiewowym w kierunku gruźlicy (TB):
    - brak utajonej lub aktywnej gruźlicy w wywiadzie przed badaniem przesiewowym. Wyjątek stanowią osoby, które w wywiadzie przebyły utajoną gruźlicę i są obecnie leczone z powodu utajonej gruźlicy, rozpoczną leczenie utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku lub posiadają dokumentację potwierdzającą ukończenie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w ciągu 5 lat przed pierwszym podaniem badanego leku. Obowiązkiem badacza jest zweryfikowanie adekwatności wcześniejszego leczenia przeciwgruźliczego i dostarczenie odpowiedniej dokumentacji;

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *Mclnnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *Mclnnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę w wywiadzie lekarskim i/lub badaniu fizykalnym;
- brak bliskiego kontaktu w ostatnim czasie z osobą z aktywną gruźlicą lub, jeśli miał taki kontakt, skierowanie do lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy w celu przeprowadzenia dodatkowej oceny i, w uzasadnionych przypadkach, otrzymania odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- ujemny wynik testu QuantiFERON®-TB Gold w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku lub nowowykryty dodatni wynik testu QuantiFERON®-TB Gold, w przypadku pacjentów u których wykluczono aktywną gruźlicę i u którego zastosowano odpowiednie leczenie gruźlicy utajonej przed pierwszym podaniem badanego leku. Ujemny wynik skórnej próby tuberkulinowej lub nowowykryty dodatni wynik skórnej próby tuberkulinowej, w przypadku pacjentów u których wykluczono aktywną gruźlicę i u którego zastosowano odpowiednie leczenie gruźlicy utajonej przed pierwszym podaniem badanego leku w ciągu 8 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku w sytuacji, w której test QuantiFERON®-TB Gold nie jest dostępny/zatwierdzony w miejscu rekrutacji lub jeśli wynik skórnej próby tuberkulinowej jest wymagany przez organy rejestracyjne. Osoby z utrzymującym się wynikiem nieokreślonym (*indeterminate*) testu QuantiFERON®-TB Gold mogą zostać włączone do badania bez leczenia gruźlicy utajonej, jeśli zakażenie aktywne zostało wykluczone, ich RTG klatki piersiowej nie wykazało objawów gruźlicy (aktywnej lub przebytej, nieaktywnej) oraz w ocenie badacza u pacjenta nie stwierdza się dodatkowych czynników ryzyka gruźlicy (sytuację taką należy odnotować w karcie włączenia);  
 UWAGA: test QuantiFERON®-TB Gold oraz skórny test tuberkulinowy nie muszą być wykonywane podczas badań przesiewowych u pacjentów z utajoną gruźlicą w wywiadzie i trwającym leczeniem utajonej gruźlicy lub z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej; pacjenci z udokumentowanym zakończeniem odpowiedniego leczenia, jak opisano powyżej, nie muszą rozpoczynać dodatkowego leczenia utajonej gruźlicy.
- RTG klatki piersiowej (widok przednio-tylny), wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku i opisane przez wykwalifikowanego radiologa, bez dowodów na obecną, aktywną gruźlicę lub przebytą, nieaktywną gruźlicę;
- Zgoda na nieotrzymywanie żywej szczepionki wirusowej lub żywej szczepionki bakteryjnej podczas badania lub w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
- Zgoda na nieotrzymywanie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin (BCG) podczas badania oraz w ciągu 12 miesięcy po ostatnim podaniu badanego leku;
- Wyniki laboratoryjnych badań przesiewowych w zakresie następujących parametrów:
  - hemoglobina  $\geq 8,5$  g/dl (SI:  $\geq 85$  g/l);
  - leukocyty  $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 3,5$  G/l);
  - neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 1,5$  G/l);
  - płytki krwi  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  (SI:  $\geq 100$  G/l);
  - kreatynina w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl (SI:  $\leq 133$   $\mu\text{mol/l}$ );
  - aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna  $\leq 1,5 \times$  GGN dla centralnego laboratorium przeprowadzającego badanie;
 UWAGA: Jednorazowe powtórzenie tych laboratoryjnych badań przesiewowych jest dozwolone podczas 6-tygodniowej fazy badań przesiewowych, a badacz może uznać pacjenta za kwalifikującego się, jeśli poprzednio nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego mieści się w dopuszczalnym zakresie powtórnego badania w laboratorium centralnym.
- Zgoda na unikanie długotrwałego przebywania na słońcu i nieużywanie solarium ani innych źródeł światła ultrafioletowego (UV) od pierwszego podania badanego leku do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku (tydzień 60) (w przypadku pacjentów ze zmianami skórnymi lub z udokumentowaną historią łuszczycy);

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *MclInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *MclInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczycy, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 52.;
- Chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole;
- Podpisanie formularza świadomej zgody (ICF/eICF) wskazującego, że chory rozumie cel i procedury wymagane w badaniu oraz wyraża chęć udziału w badaniu;
- Podpisanie oddzielnego ICF, jeśli chory zgadza się dostarczyć opcjonalną próbkę DNA do badań (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy). Odmowa wyrażenia zgody na opcjonalną próbkę badawczą DNA nie wyklucza uczestnika z udziału w badaniu.

Każdy potencjalny uczestnik, który spełnia którekolwiek z poniższych kryteriów, zostanie wykluczony z udziału w badaniu:

**Kryteria  
wykluczenia**

- Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę;
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne, w tym między innymi guselkumab, ustekinumab, sekukinumab, leki anty-TNF $\alpha$  (tj. adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab s.c. lub i.v., certolizumab pegol lub leki biopodobne), tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab lub inne leczenie biologiczne ŁZS lub łuszczycy plackowatej oceniane w badaniach klinicznych ;
- Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK);
- Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopuryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Wcześniejsze leczenie niebiologicznymi DMARDs (innymi niż MTX, SSZ, HCQ, LEF), w tym między innymi chlorochiną, preparatami złota i penicylaminą w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Obecne leczenie  $\geq 2$  z dozwolonymi niebiologicznymi DMARDs;
- Otrzymywanie apremilastu w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Otrzymywanie fototerapii lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leku/leczenia, które może wpływać na ocenę łuszczycy (w tym m.in. retinoidów, 1,25-dihydroksywitaminy D3 i jej analogów, psoralenów, pochodnych kwasu fumarowego, z wyjątkiem dozwolonych zgodnie z kryteriami włączenia w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania badanego leku);
- Stosowanie miejscowych leków/zabiegów, które mogą wpływać na ocenę łuszczycy (w tym m.in. miejscowych lub doogniskowych wstrzyknięć kortykosteroidów, antraliny, kalcypotrienu, miejscowych pochodnych witaminy D, retinoidów, tazarotenu, metoksalenu, trimetyloksoralenu, pimekrolimusu, takrolimusu lub miejscowo stosowanych tradycyjnych leków medycyny tajwańskiej, koreańskiej lub chińskiej) w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku;
- Otrzymywanie kortykosteroidów nadzwyczajnie, dostawowo, domięśniowo lub dożylnie, w tym hormonu adrenokortykotropowego w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Otrzymywanie litu w ciągu 4 tygodni od pierwszego podania dowolnego badanego leku;
- Otrzymywanie eksperymentalnego przeciwciała lub terapii biologicznej (innej niż anty-TNF $\alpha$  opisanej w kryteriach wykluczenia 3) lub otrzymywanie innej eksperymentalnej terapii, w tym ocenianych w badaniach wyrobów medycznych w ciągu 90 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku lub włączenie do innego badania klinicznego oceniającego inny eksperymentalny lek lub procedurę;
- Chorzy z niestabilnymi myślami samobójczymi lub zachowaniami samobójczymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, które można zdefiniować zgodnie z eC-SSRS (*electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) podczas skryningu:
  - myśli samobójcze na poziomie 4: jakiś zamiar działania, brak planu, LUB
  - myśli samobójcze na poziomie 5: konkretny plan i zamiar, LUB
  - dowolne z następujących zachowań samobójczych:

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- rzeczywiste próby samobójcze;
- przerywane próby;
- zakończone próby;
- działania przygotowawcze;

ORAZ jest oceniony jako zagrożony samobójstwem przez badacza na podstawie oceny przeprowadzonej przez specjalistę ds. zdrowia psychicznego. Ostateczna decyzja o wykluczeniu przedmiotu zostanie podjęta na podstawie decyzji badacza.

- Odnotowane oznaki lub objawy obecnie lub w wywiadzie ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych zaburzeń nerkowych, wątrobowych, sercowych, naczyniowych, płucnych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, neurologicznych, hematologicznych, reumatologicznych (z wyjątkiem ŁZS), psychiatrycznych, moczowo-płciowych lub metabolicznych;
- Niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, definiowana jako niedawne pogorszenie stanu klinicznego (np. niestabilna dusznica bolesna, szybkie migotanie przedsionków lub przemijający napad niedokrwienności) w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem lub hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem;
- Trwający nowotwór złośliwy lub przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, który był odpowiednio leczony bez dowodów nawrotu choroby przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku lub raka szyjki macicy *in situ*, który był leczony bez objawów nawrotu przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku);
- Choroba limfoproliferacyjna, w tym chłoniaka, w wywiadzie; gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu w wywiadzie; lub oznaki i objawy sugerujące możliwą chorobę limfoproliferacyjną, tj. powiększenie węzłów chłonnych lub powiększenie śledziony;
- Przebycie przewlekłej lub nawracającej choroby zakaźnej, w tym między innymi przewlekłego zakażenia nerek, przewlekłych zakażeń klatki piersiowej (np. rozstrzenie oskrzeli), nawracających zakażeń dróg moczowych (np. nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek lub przewlekłe nieustępujące zapalenie pęcherza moczowego), infekcji grzybiczych (np. kandydoza śluzówkowo-skórna) lub stwierdzenie otwartych, drenujących lub zakażonych ran lub owrzodzenia skóry;
- Przeszczepienie narządu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki > 3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku);
- Zakażenie protezy stawu w wywiadzie lub otrzymywanie w dowolnym okresie antybiotyków z powodu podejrzenia zakażenia protezy stawu, jeśli ta proteza nie została usunięta lub wymieniona;
- Poważne zakażenie, trwające lub w wywiadzie (np. posocznica, zapalenie płuc lub odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub hospitalizacja lub konieczność dożylnego podania antybiotyków z powodu zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem;
- Zakażenie półpaścem, trwające lub w wywiadzie, w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem;
- Ciąża, karmienie piersią lub planowana ciąża (dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet) w ciągu 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku;
- Łuszczyca inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczyca kropelkowata lub łuszczyca krostkowa);
- Łuszczyca polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu β-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu);
- Otrzymywanie lub oczekiwanie na podanie żywej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Szczepienie BCG w ciągu 12 miesięcy od skryningu;
- Znana nietolerancja lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki biologiczne lub znane alergie lub klinicznie istotne reakcje na białka mysie, chimeryczne lub ludzkie, przeciwciała monoklonalne lub fragmenty przeciwciał;
- Stwierdzone alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na guselkumab lub substancje pomocnicze;
- Czynne zakażenie ziarniniakowe, w tym histoplazmoza lub kokcydiodiomikoza w wywiadzie (należy porównać z kryteriami włączenia, aby uzyskać informacje dotyczące kwalifikacji chorych z utajoną gruźlicą w wywiadzie);



**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- RTG klatki piersiowej wykonane w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku, który wykazuje nieprawidłowości sugerujące nowotwór złośliwy, poważną chorobę sercowo-naczyniową lub płucną lub trwające aktywne zakażenie, w tym gruźlicę;
- Przebycie kiedykolwiek zakażenia prątkami niegruźliczymi lub zakażenia oportunistycznego (np. cytomegalowirusem, pneumocystoza, aspergiloza);
- Zakażenie HIV (dodatni wynik serologiczny dla przeciwciała HIV);
- Dodatni wynik na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w trakcie skryningu;
- Seropozytywność w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas skryningu, chyba że u pacjenta stwierdzono 2 ujemne wyniki badania kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV w odstępie co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem i trzeci ujemny wynik badania HCV RNA podczas skryningu;
- Przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego (np. wymagającego znieczulenia ogólnego i hospitalizacji) w ciągu 8 tygodni przed skryningiem lub niezakończenie pełnej rekonwalescencji po takiej operacji lub zaplanowaną zabieg tego typu w trakcie trwania badania;  
UWAGA: Uczestnikami mogą być osoby z planowanymi zabiegami chirurgicznymi, które mają być przeprowadzone w znieczuleniu miejscowym.
- Uzależnienie (od narkotyków lub alkoholu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- Brak zdolności lub chęci do poddania się wielokrotnym wkłuciom z powodu złej tolerancji lub braku łatwego dostępu do żył;
- Zamieszkanie w ośrodkach na podstawie orzeczenia sądu lub nakazu sądu;
- W opinii badacza istnieją przesłanki sprawiające, że uczestnictwo w badaniu nie będzie leżało w najlepszym interesie chorego (np. zagrozi dobremu samopoczuciu uczestnika) lub które mogłyby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić ocenę określoną w protokole;
- Zatrudnienie przez badacza lub ośrodek badawczy i bezpośrednie zaangażowanie w badanie lub inne badania pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także bycie członkiem rodziny pracowników lub badacza;
- Zatrudnienie przez sponsora badania.

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa, liczba osób (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania ŁZS (SD) [lata]
GUS 100 Q4W	245	142 (58%)*	45,9 (11,5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 242 (99%)</li> <li>▪ azjatycka: 3 (1%)</li> </ul>	85,8 (19,5)	5,5 (5,9)
GUS 100 Q8W	248	129 (52%)	44,9 (11,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 240 (97%)</li> <li>▪ azjatycka: 8 (3%)</li> </ul>	83,0 (19,3)	5,1 (5,5)
PBO	246	117 (48%)	46,3 (11,7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biała: 129 (52%)</li> <li>▪ azjatycka: 4 (2%)</li> </ul>	84,0 (19,7)	5,8 (5,6)

Charakterystyka populacji	N	Średnia liczba obrzękniętych stawów, 0-66 (SD)	Średnia liczba tkliwych stawów, 0-68 (SD)	Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe, 0-100% (SD)	Liczba pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (%)	Liczba pacjentów z zapaleniem palców (%)
GUS 100 Q4W	245	12,9 (7,8)	22,4 (13,5)	18,2% (20,0)	170 (69%)	121 (49%)*
GUS 100 Q8W	248	11,7 (6,8)	19,8 (11,9)	17,0% (21,0)	158 (64%)*	111 (45%)
PBO	246	12,3 (6,9)	21,6 (13,1)	1,71% (20,0)	178 (72%)	99 (40%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

Charakterystyka populacji	N	Liczba pacjentów z wcześniejszym leczeniem apremilastem (%)	Liczba pacjentów wyjściowo stosujących inne leki (%)
GUS 100 Q4W	245	5 (2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 170 (69%)</li> <li>– MTX: 146 (60%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,6 (5,0)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 46 (19%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 7,0 (2,4)</li> <li>▪ NLPZ: 171 (70%)</li> </ul>
GUS 100 Q8W	248	4 (2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 170 (69%)</li> <li>– MTX: 141 (57%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 1,3 (5,2)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 50 (20%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 6,8 (2,5)</li> <li>▪ NLPZ: 165 (67%)</li> </ul>
PBO	246	4 (2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMARD: 172 (70%)</li> <li>– MTX: 156 (63%)</li> <li>– średnia dawka MTX (SD) [mg/tydzień]: 15,2 (4,6)</li> <li>▪ doustne kortykosteroidy: 49 (20%)</li> <li>– średnia dawka równoważnika prednizonu (SD) [mg/dzień]: 7,8 (2,5)</li> <li>▪ NLPZ: 168 (68%)</li> </ul>

\* – różnice istotne statystycznie vs PBO.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Autorzy publikacji *Mease 2020* podali, że ogółem wyjściowe charakterystykach pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem nielicznych różnic numerycznych pomiędzy grupami GUS i PBO: liczbie mężczyzn, ciężkości łuszczycy ocenianej wg PASI oraz obecności zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz zapalenia palców.

Obliczenia własne wykazały, że istotne statystycznie różnice występowały w liczbie mężczyzn pomiędzy grupami GUS 100 Q4W i PBO ( $p = 0,0219$ ), w liczbie chorych z wyjściową obecnością zapalenia przyczepów ścięgniastych pomiędzy grupami GUS 100 Q8W i PBO ( $p = 0,0402$ ), w liczbie chorych z wyjściową obecnością zapalenia palców pomiędzy grupami GUS 100 Q4W i PBO ( $p = 0,0428$ ).

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Rozpoczynający leczenie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)	Kontynuujący leczenie do 24 tyg.	Kontynuujący leczenie do 52 tyg.
GUS 100 Q4W		246	245	236 (96%)	227 (93%)
GUS 100 Q8W	1153	248	248	240 (97%)	234 (94%)
PBO		247	246	240 (98%)	228 (93%)

- Skryning:  $n = 1153$  z czego  $n = 412$  nie spełniło kryteriów włączenia ( $n = 272$  zbyt niski poziom CRP;  $n = 53$  niewłaściwe wartości parametrów laboratoryjnych,  $n = 39$  niedostarczenie zgody na udział w badaniu,  $n = 32$  niespełnienie kryteriów związanych z gruźlicą;  $n = 16$  inne);
- Randomizacja  $n = 741$  ( $n = 246$  GUS 100 Q4W;  $n = 248$  GUS 100 Q8W;  $n = 247$  PBO);
- Rozpoczęcie leczenia  $n = 739$  ( $n = 245$  GUS 100 Q4W;  $n = 248$  GUS 100 Q8W;  $n = 246$  PBO); po jednym chorym przypisanym do grupy GUS 100 Q4W i PBO nie otrzymało leczenia;
- Wczesne opuszczenie badania (*early escape*) w 16 tyg.  $n = 12$  (5%) GUS 100 Q4W;  $n = 13$  (5%) GUS 100 Q8W;  $n = 38$  (15%) PBO;
- Kontynuacja leczenia w 24 tyg.  $n = 716/741$  (97%) ( $n = 236$  GUS 100 Q4W;  $n = 240$  GUS 100 Q8W;  $n = 240$  PBO);
- Kontynuacja leczenia w 52 tyg.  $n = 689/741$  (93%) ( $n = 227$  GUS 100 Q4W;  $n = 234$  GUS 100 Q8W;  $n = 228$  PBO);

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Przyczyny utraty z badania do 24 tyg.:
  - zdarzenia niepożądane n = 12 (n = 6 GUS 100 Q4W; n = 2 GUS 100 Q8W; n = 4 PBO);
  - wycofanie zgody na udział w badaniu n = 2 (n = 1 GUS 100 Q8W; n = 1 PBO);
  - niewystarczająca skuteczność n = 6 (n = 3 GUS 100 Q4W, n = 3 GUS 100 Q8W);
  - utrata z obserwacji n = 1 GUS 100 Q8W;
  - inne n = 2 (n = 1 GUS 100 Q8W; n = 1 PBO);
- Przyczyny utraty z badania przed otrzymaniem GUS w lub po 24 tyg.:
  - AEs n = 1 GUS 100 Q4W;
  - inne n = 3 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 2 PBO);
- Przyczyny utraty z badania pomiędzy 24-52 tyg.:
  - niewystarczająca skuteczność n = 12 (n = 4 GUS 100 Q4W; n = 3 GUS 100 Q8W; n = 5 PBO);
  - AEs n = 4 (n = 1 GUS 100 Q4W, n = 3 PBO, w tym n = 1 pogorszenie tZS);
  - wycofanie zgody na udział w badaniu n = 4 (n = 1 GUS 100 Q4W; n = 2 GUS 100 Q8W; n = 1 PBO);
  - ciąża n = 1 GUS 100 Q4W;
  - inne n = 2 (n = 1 GUS 100 Q8W; n = 1 PBO);
- Naruszenia protokołu badania – w połączonych grupach GUS i PBO wystąpiła zbliżona liczba poważnych naruszeń protokołu badania, odpowiednio 35/439 [7%] vs 23/246 (9%). Jedenastu pacjentów (n = 5 GUS i n = 6 PBO) zostało włączonych do badania bez spełnienia wszystkich kryteriów kwalifikacji; sześciu pacjentów (n = 4 GUS i n = 2 PBO) otrzymał nieprawidłowe leczenie lub dawkę; sześciu pacjentów (n = 3 GUS i n = 3 PBO) otrzymało niedozwolone leczenie; jeden chory (GUS) spełniał kryteria wykluczenia z badania, ale nie został z niego wykluczony. Uznano, że żadne z tych uchybień nie miało wpływu na ogólne wyniki badania.

**Wyniki****Analiza skuteczności****Analiza skuteczności w okresie leczenia vs PBO przedstawiona w publikacji *Mease 2020***

	GUS 100 Q4W (N = 245)	GUS 100 Q8W (N = 248)	PBO (N = 246)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg., n (%)	156 (64%)	159 (64%)	81 (33%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	31% (95% CI: 22; 39), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	31% (95% CI: 23; 40), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA w 24 tyg., n/N (%)	126/184 (68%)	124/176 (70%)	35/183 (19%)
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	50% (95% CI: 41; 58), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	51% (95% CI: 42; 60), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Zmiana wyniku HAQ-DI w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 0,40 (95% CI: - 0,46; - 0,34)	- 0,37 (95% CI: - 0,43; - 0,31)	- 0,13 (95% CI: - 0,19; - 0,07)
Różnica zmian wyniku HAQ-DI w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	- 0,27 (95% CI: - 0,35; - 0,19), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	- 0,24 (95% CI: - 0,32; - 0,15), p < 0,0001 <sup>a, b</sup>	
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg., mediana (IQR)	0,00 (IQR: - 0,50; 0,50)	0,00 (IQR: - 0,50; 1,00)	0,00 (IQR: 0,00; 1,00)
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	0,29 (95% CI: - 0,05; 0,63)	0,52 (95% CI: 0,18; 0,86)	0,95 (95% CI: 0,61; 1,29)
Różnica zmian wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	- 0,66 (95% CI: - 1,13; - 0,19), p = 0,011 <sup>a, b</sup>	- 0,43 (95% CI: - 0,90; 0,03), p = 0,072 <sup>a, b</sup>	

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	7,04 (95% CI: 6,14; 7,94)	7,39 (95% CI: 6,50; 8,29)	3,42 (95% CI: 2,53; 4,32)
Różnica zmian wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	3,62 (95% CI: 2,39; 4,85), p = 0,011 <sup>a</sup> p = 0,0056 <sup>b</sup>	3,97 (95% CI: 2,75; 5,20), p = 0,011 <sup>a</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	4,22 (95% CI: 3,14; 5,29)	4,17 (95% CI: 3,10; 5,23)	2,14 (95% CI: 1,07; 3,22)
Różnica zmian wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	2,07 (95% CI: 0,60; 3,54), p = 0,072 <sup>a</sup> p = 0,0057 <sup>b</sup>	2,02 (95% CI: 0,56; 3,49), p = 0,072 <sup>a</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16 tyg., n (%)	137 (56%)	137 (55%)	83 (34%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	22% (95% CI: 14; 31), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,0056 <sup>b</sup>	22% (95% CI: 13; 30), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%)	81 (33%)	78 (31%)	35 (14%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	19% (95% CI: 12; 26), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,0056 <sup>b</sup>	17% (95% CI: 10; 24), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%)	32 (13%)	46 (19%)	10 (4%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 24 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	9% (95% CI: 4; 14), p = 0,0004 <sup>c</sup> p = 0,0056 <sup>b</sup>	14% (95% CI: 9; 20), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 16 tyg., n (%)	51 (21%)	71 (29%)	23 (9%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 16 tyg., n (%) - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	12% (95% CI: 5; 18), p = 0,0004 <sup>c</sup> p = 0,0056 <sup>b</sup>	19% (95% CI: 13; 26), p < 0,0001 <sup>c</sup> p = 0,068 <sup>b</sup>	
Zmiana wyniku DAS28-CRP w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 1,62 (95% CI: - 1,76; - 1,49)	- 1,59 (95% CI: - 1,72; - 1,45)	- 0,97 (95% CI: - 1,11; - 0,84)
Różnica zmian wyniku DAS28-CRP w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p	- 0,65 (95% CI: - 0,83; - 0,47), p < 0,0001 <sup>c, b</sup>	- 0,61 (95% CI: - 0,80; - 0,43), p < 0,0001 <sup>c, b</sup>	
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o ≥ 0,35) w 24 tyg., n/N (%)	128/228 (56%)	114/228 (50%)	74/236 (31%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>DISCOVER-2</b>			
publikacje: <i>Mease 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>McInnes 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>McInnes 2021a</i> [ocena do 100 tyg.], <i>McGonagle 2021</i> [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285			
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana o $\geq 0,35$ ) w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	24% (95% CI: 16; 33), p < 0,0001 <sup>c</sup>	19% (95% CI: 10; 27), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 24 tyg., n/N (%)	144/184 (78%)	139/176 (79%)	42/183 (23%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	55% (95% CI: 47; 64), p < 0,0001 <sup>c</sup>	56% (95% CI: 47; 64), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 24 tyg., n/N (%)	112/184 (61%)	121/176 (69%)	18/183 (10%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	51% (95% CI: 43; 59), p < 0,0001 <sup>c</sup>	59% (95% CI: 51; 67), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg., n/N (%)	82/184 (45%)	80/176 (45%)	5/183 (3%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	42% (95% CI: 35; 50), p < 0,0001 <sup>c</sup>	42% (95% CI: 35; 50), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek chorych z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg., n (%)	46 (19%)	62 (25%)	15 (6%)
Odsetek chorych z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p	13% (95% CI: 7; 18), p < 0,0001 <sup>c</sup>	19% (95% CI: 13; 25), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg., n/N (%) <sup>1</sup>	101/159 (64%)	95/160 (59%)	65/154 (42%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p <sup>1</sup>	21% (95% CI: 10; 32), p = 0,011 <sup>a</sup>	18% (95% CI: 7; 29), p = 0,0301 <sup>a</sup>	
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. <sup>1</sup>	109/243 (45%)	114/230 (50%)	75/255 (29%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.- różnica procentowa vs PBO (95% CI), p <sup>1</sup>	15% (95% CI: 6; 23), p = 0,301 <sup>a</sup>	20% (95% CI: 12; 28), p = 0,301 <sup>a</sup>	
Zmiana wyniku oceny zapalenia palców w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>1</sup>	- 5,97 (95% CI:- 6,84;- 5,11)	- 6,10 (95% CI:- 6,92;- 5,27)	- 4,21 (95% CI:- 5,05;- 3,36)
Różnica zmian wyniku oceny zapalenia palców w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>1</sup>	- 1,77 (95% CI:- 2,87;- 0,66), p = 0,0025 <sup>c</sup>	- 1,89 (95% CI:- 2,99;- 0,79), p = 0,0020 <sup>c</sup>	
Zmiana punktacji LEI w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>1</sup>	- 1,59 (95% CI:- 1,79;- 1,38)	- 1,52 (95% CI:- 1,73;- 1,31)	- 1,02 (95% CI:- 1,22;- 0,82)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *Mclnnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *Mclnnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

Różnica zmian punktacji LEI w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>1</sup>	- 0,57 (95% CI: - 0,83; - 0,31), p = 0,0017 <sup>c</sup>	- 0,50 (95% CI: - 0,77; - 0,23), p = 0,0003 <sup>c</sup>	
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg., n/N (%) <sup>2</sup>	77/121 (64%)	63/111 (57%)	38/99 (38%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p <sup>2</sup>	24% (95% CI: 12; 37), p = 0,0003 <sup>c</sup>	19% (95% CI: 6; 32), p = 0,0070 <sup>c</sup>	
Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>2</sup>	- 5,88 (95% CI: - 6,74; - 5,01)	- 5,95 (95% CI: - 6,83; - 5,08)	- 4,03 (95% CI: - 4,96; - 3,10)
Różnica zmian punktacji oceniającej zapalenie palców w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>2</sup>	- 1,85 (95% CI: - 3,04; - 0,65), p = 0,0025 <sup>c</sup>	- 1,92 (95% CI: - 3,15; - 0,70), p = 0,0020 <sup>c</sup>	
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg., n/N (%) <sup>2</sup>	74/170 (44%)	85/158 (54%)	54/178 (30%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. - różnica procentowa vs PBO (95% CI), p <sup>2</sup>	12% (95% CI: 3; 22), p = 0,0169 <sup>c</sup>	23% (95% CI: 13; 34), p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Zmiana punktacji LEI w 24 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI) <sup>2</sup>	- 1,52 (95% CI: - 1,75; - 1,29)	- 1,60 (95% CI: - 1,84; - 1,37)	- 1,03 (95% CI: - 1,25; - 0,81)
Różnica zmian punktacji LEI w 24 tyg. vs PBO, średnia najmniejszych kwadratów (95% CI), p <sup>2</sup>	- 0,49 (95% CI: - 0,80; - 0,19), p = 0,0017 <sup>c</sup>	- 0,57 (95% CI: - 0,89; - 0,26), p = 0,0003 <sup>c</sup>	

1 – zaplanowana protokołem badania analiza zbiorcza wyników pacjentów z badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2*;

2 – wyniki analizy wyłącznie wśród pacjentów z badania *DISCOVER-2*;

a – wartość p dopasowana zgodnie z procedurą testowania wielokrotnego A (*US procedure*)

b – wartość p dopasowana zgodnie z procedurą testowania wielokrotnego B (*Global procedure*);

c – wartość bez dopasowania z uwagi na testowanie wielokrotne; wyniki należy interpretować wyłącznie jako dodatkowe.

**Analiza skuteczności w okresie leczenia aktywnego przedstawiona w publikacji *Mclnnes 2021***

	GUS 100 Q4W (N = 245)	GUS 100 Q8W (N = 248)	PBO → GUS 100 Q4W (N = 246)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg., n (%)	bd./245 (70,6%)	bd./248 (74,6%)	bd./246 (64,2%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./228 (75,9%)	bd./234 (79,1%)	bd./230 (68,7%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg., n (%)	bd./245 (45,7%)	bd./248 (48,4%)	bd./246 (41,1%)

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>DISCOVER-2</b>			
publikacje: <i>Mease 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>McInnes 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>McInnes 2021a</i> [ocena do 100 tyg.], <i>McGonagle 2021</i> [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniętych], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285			
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./228 (49,1%)	bd./234 (51,3%)	bd./230 (43,7%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg., n (%)	bd./245 (26,1%)	bd./248 (27,8%)	bd./246 (17,9%)
Odsetek chorych z odpowiedzią ACR70 w 52 tyg. wśród chorych pozostających w obserwacji, n (%)	bd./228 (28,1%)	bd./234 (29,5%)	bd./230 (19,2%)
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg., SDC <sup>1</sup>	1,85	1,85	1,85
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w 24 tyg., średnia zmiana procentowa <sup>1</sup>	0,46	0,73	1,00
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w okresie 24-52 tyg., SDC <sup>2</sup>	1,91	1,91	1,91
Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali vdH-S w okresie 24-52 tyg., średnia zmiana procentowa <sup>2</sup>	0,62	0,23	0,25
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 52 tyg., n/N (%)	bd./121 (74,4%)	bd./111 (77,5%)	bd./99 (73,7%)
Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 6,5 (95% CI:- 7,2; - 5,8)	- 7,2 (95% CI:- 7,8;- 6,5)	- 6,9 (95% CI:- 7,6; - 6,2)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w 52 tyg., n/N (%)	bd./170 (56,5%)	bd./158 (61,4%)	bd./178 (63,5%)
Zmiana punktacji oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniętych w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	- 1,8 (95% CI:- 2,0; - 1,6)	- 1,9 (95% CI:- 2,1; - 1,7)	- 2,0 (95% CI:- 2,2; - 1,8)
1 – ocena wśród pacjentów z $\geq 1$ dostępnym pomiarem radiograficznym po 24 tyg., odpowiednio n = 232 w grupie GUS 100 Q4W, n = 238 w grupie GUS 100 Q8W i n = 231 w grupie PBO;			
2 – dane n = 3 pacjentów (po jednym z każdej z grup), którzy mieli wykonane pomiary radiograficzne poza akceptowalnym 8-tygodniowym oknem czasowym dla oceny w 52 tyg. uznano za brakujące; z tego powodu dane podano w przeliczeniu dla chorych z pomiarem w 0, 24 i 52 tyg., odpowiednio n = 235 GUS 100 Q4W, n = 235 GUS 100 Q8W i n = 230 PBO.			
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0/1 + $\geq 2$ -stopniowy spadek) w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n (%)	bd./184 (79,3%)	bd./176 (74,4%)	bd./183 (79,2%)
Odsetek chorych z odpowiedzią IGA (0) w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n (%)	bd./184 (62,5%)	bd./176 (58,0%)	bd./183 (62,8%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI75 w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n (%)	bd./184 (86,4%)	bd./176 (85,8%)	bd./183 (83,1%)

<b>DISCOVER-2</b>			
publikacje: <i>Mease 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>McInnes 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>McInnes 2021a</i> [ocena do 100 tyg.], <i>McGonagle 2021</i> [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285			
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI90 w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n (%)	bd./184 (76,6%)	bd./176 (74,4%)	bd./183 (72,1%)
Odsetek chorych z odpowiedzią PASI100 w 52 tyg. wśród chorych z $\geq 3\%$ BSA i IGA $\geq 2$ w tyg. 0, n (%)	bd./184 (57,6%)	bd./176 (52,8%)	bd./183 (51,9%)
Zmiana wyniku HAQ-DI w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	N = 245 - 0,49 (95% CI: - 0,56; - 0,42)	N = 248 - 0,45 (95% CI: - 0,52; - 0,38)	N = 246 - 0,35 (95% CI: - 0,42; - 0,29)
Odsetek chorych z poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana $\geq 0,5$ wśród chorych z wyjściowym HAQ-I $\geq 0,5$ w 0 tyg.) w 52 tyg.	bd./245 (32,9%)	bd./248 (25,3%)	bd./246 (24,7%)
Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku HAQ-DI (zmiana $\geq 0,35$ wśród chorych z wyjściowym HAQ-I $\geq 0,35$ w 0 tyg.) w 52 tyg.	bd./245 (58,8%)	bd./248 (57,5%)	bd./246 (47,5%)
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	N = 245 8,64 (95% CI: 7,60; 9,68)	N = 248 8,97 (95% CI: 7,94; 10,0)	N = 246 7,53 (95% CI: 6,49; 8,56)
Zmiana wyniku oceny komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 52 tyg., średnia najmniejszych kwadratów (95% CI)	N = 245 4,43 (95% CI: 3,37; 5,49)	N = 248 4,31 (95% CI: 3,26; 5,36)	N = 246 4,04 (95% CI: 2,99; 5,10)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 24 tyg., n/N (%)	bd./245 (18,8%)	bd./248 (25,0%)	bd./246 (6,1%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego MDA w 52 tyg., n/N (%)	bd./245 (34,3%)	bd./248 (31,0%)	bd./246 (29,7%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego VLDA w 24 tyg., n/N (%)	bd./245 (4,9%)	bd./248 (4,4%)	bd./246 (1,2%)
Odsetek chorych z poprawą kliniczną w zakresie złożonego punktu końcowego VLDA w 52 tyg., n/N (%)	bd./245 (11,4%)	bd./248 (16,1%)	bd./246 (6,5%)
<b><u>Ocena zmęczenia w publikacji Rahman 2021</u></b>			
Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.; średnia zmiana (95% CI; LSM)	7,11	7,55	3,56
Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.; n/N (%)	59,6%	60,5%	45,5%
<b><u>Analiza bezpieczeństwa</u></b>			
<b><u>Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji Mease 2020</u></b>			

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



## DISCOVER-2

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

	GUS 100 Q4W (N = 245)	GUS 100 Q8W (N = 248)	PBO (N = 246)	
Jakiegokolwiek AEs, n (%)	113 (46%)	114 (46%)	100 (41%)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podwyższona aktywność ALT</li> </ul>	25 (10%)	15 (6%)	11 (4%)	
<b>AEs występujące u ≥ 3% pacjentów z dowolnej grupy, n (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podwyższona aktywność AST</li> <li>▪ zapalenie oskrzeli</li> <li>▪ zapalenie nosa i gardła</li> <li>▪ zakażenia górnych dróg oddechowych</li> </ul>	11 (4%) 10 (4%) 12 (5%) 12 (5%)	14 (6%) 1 (< 1%) 10 (4%) 6 (2%)	6 (2%) 3 (1%) 9 (4%) 8 (3%)	
Jakiegokolwiek SAEs, n (%)	8 (3%) <sup>1</sup>	3 (1%) <sup>2</sup>	7 (3%) <sup>3</sup>	
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	6 (2%) <sup>4</sup>	2 (1%) <sup>5</sup>	4 (2%) <sup>6</sup>	
MACE, n (%) <sup>14</sup>	1 (< 1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nowotwory, n (%) <sup>13</sup>	0 (0%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)	
Zakażenia, n (%) <sup>7</sup>	49 (20%)	40 (16%)	45 (18%)	
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, n (%) <sup>11</sup>	3 (1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)	
Reakcje w miejscu podania, n (%)	3 (1%)	3 (1%)	1 (< 1%)	
Myśli samobójcze, n (%) <sup>12</sup>	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)	
Podwyższona aktywność ALT, n/N (%) <sup>8, 16</sup>	1. stopnia	77/243 (31,7%)	66/247 (26,7%)	70/246 (28,5%)
	2. stopnia	8/243 (3,3%)	1/247 (0,4%)	4/246 (1,6%)
	3. stopnia	4/243 (1,6%)	3/247 (1,2%)	1/246 (0,4%)
	4. stopnia	0/243 (0%)	0/247 (0%)	1/246 (0,4%)
Podwyższona aktywność AST, n/N (%) <sup>8, 16</sup>	1. stopnia	45/243 (18,5%)	38/247 (15,4%)	50/246 (20,3%)
	2. stopnia	6/243 (2,5%)	5/247 (2,0%)	0/246 (0%)
	3. stopnia	5/243 (2,1%)	1/247 (0,4%)	2/246 (0,8%)
	4. stopnia	0/243 (0%)	0/247 (0%)	0/246 (0%)
Neutropenia <sup>15</sup>	3. lub 4. stopnia	1 (bd.)	0	1 (bd.)
Przeciwciała przeciwko lewemu, n/N (%) <sup>9</sup>	5/243 (2,1%)	5/247 (2,0%)	nd.	
Reakcje w miejscu podania, n/N (%) <sup>10</sup>	3/245 (1%)	3/248 (1%)	1/246 (< 1%)	

1 – po jednym pacjencie z ostrym zapaleniem wątroby typu B, zespołem niebieskich palców, złamaniem kości udowej, grypowym zapaleniem płuc, udarem niedokrwinnym, złamaniem kończyn dolnych i zatruciem metalami, zapaleniem jajników i chorobą zwyrodnieniową stawów;

2 – po jednym pacjencie ze złamaniem kostki, chorobą wieńcową i gorączką;

3 – po jednym pacjencie z rakiem jasnokomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby wywołanym izoniazydą, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzeniem), otyłością, przetoką pozabiegową, cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek, niestabilną dusznicą bolesną;

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

4 – po jednym pacjencie z ostrym zapaleniem wątroby typu B (*de novo*); alergicznym zapaleniem skóry; uszkodzeniem wątroby wywołanym izoniazydem; udarem niedokrwiennym; infekcją rynowirusem; rumieniem, obrzękiem i ciepłotą w miejscu wstrzyknięcia;  
 5 – po jednym pacjencie z wysypką i czerniakiem złośliwy *in situ*;  
 6 – po jednym pacjencie z rakiem jasnokomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby wywołanym izoniazydem, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzeniem) i cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek;  
 7 – AEs zaklasyfikowane jako zakażenia przez badacza;  
 8 – 1. stopnia > 1 do 3 × GGN; 2. stopnia < 3 do 5 × GGN; 3. stopnia > do 20 × GGN; 4. stopnia > 20 × GGN;  
 9 – najwyższe miano (1:640) odnotowano u n = 3 chorych z grupy GUS 100 Q4W;  
 10 – żadnej z reakcji w miejscu podania nie odnotowano u pacjentów z przeciwciałami przeciw lekowi; nie odnotowano żadnej reakcji anafilaktycznej ani żadnego przypadku choroby posurowiczej;  
 11 – odpowiednio w grupie GUS 100 Q4W: ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B (*de novo*), grypowe zapalenie płuc i zapalenie jajników; w grupie GUS 100 Q8W: gorączka, prawdopodobnie związana z zakażeniem układu moczowego; w grupie PBO: przetoka pozabiegowa; w okresie do 24 tyg. nie odnotowano przypadków zakażenia *Candida* lub zakażeń oportunistycznych lub przypadków czynnej gruźlicy; w grupach leczonych GUS nie odnotowano przypadków zapalnych chorób jelit, podejrzenie takiego AEs odnotowano u jednego chorego z grupy PBO;  
 12 – myśli samobójcze (poziom 1) odnotowano u n = 1 chorego z grupy GUS 100 Q4W (w 2 tyg.) oraz n = 1 chorego z grupy PBO (występujące już wcześniej oraz w 12 tyg.); u żadnego chorego nie odnotowano zachowań samobójczych lub zachowań samookaleczających z zamiarem popełnienia samobójstwa;  
 13 – nowotwory zdiagnozowano u dwóch pacjentów: n = 1 w grupie GUS 100 Q8W (czerniak złośliwy *in situ* w 4 tyg.) oraz n = 1 w grupie PBO (rak jasnokomórkowy nerki w 12 tyg.);  
 14 – 58-letnia kobieta z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią i cukrzycą w wywiadzie, u której odnotowano udar niedokrwienny w 20 tyg.; pacjentka wydobrzała a stosowane leczenie zostało przerwane;  
 15 – n = 1 w grupie PBO (3. stopnia < 1,0 do 0,5 × 10<sup>9</sup>/l w 8 tyg.) oraz n = 1 w grupie GUS 100 Q4W (nie powróciło następnego tygodnia po odstawieniu leku, nie było związane z zakażeniem lub przerwaniem podawanego leczenia);  
 16 – żaden z odnotowanych przypadków podwyższenia aktywności AST lub ALT 2-3. stopnia nie był związany z klinicznie istotnym zwiększeniem stężenia bilirubiny we krwi; część przypadków był powiązana z koniecznością przerwania leczenia: n = 1 pacjent w grupie PBO (ALT 1053 U/l i AST 665 U/l w 8 tyg. związane z uszkodzeniem wątroby wywołanym izoniazydem zaklasyfikowanym jako ciężkie (*serious*), które ustąpiło do 12 tyg.) oraz n = 2 pacjentów z grupy GUS 100 Q4W (n = 1 z ALT 479 U/l i AST 484 U/l w 4 tyg. związanym uszkodzeniem wątroby wywołanym izoniazydem zaklasyfikowanym jako nieciężkie (*non-serious*), które ustąpiło do 16 tyg. oraz n = 1 z ALT 373 U/l i AST 238 U/l w 20 tyg. związane z HBV zaklasyfikowanym jako ciężkie (*serious*) bez klinicznie istotnego zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, które ustąpiły do czasu ostatniej wizyty);

**Nieprawidłowości hematologiczne** stopnia ≥ 3 wg NCI-CTCAE nie były odnotowywane u chorych leczonych GUS, z wyjątkiem przypadku niedokrwistości odnotowanego u n = 1 pacjenta z grupy GUS 100 Q8W (stężenie hemoglobiny 69 g/l [3. stopnia < 80 g/l] w 16 tyg.)

**Analiza bezpieczeństwa w okresie leczenia aktywnego przedstawiona w publikacji *McInnes 2021***

	GUS 100 Q4W (N = 245) [0-52 tyg.]	GUS 100 Q8W (N = 248) [0-52 tyg.]	PBO → GUS 100 Q4W <sup>1</sup> (N = 238) [24-52 tyg.]	GUS ogółem <sup>2</sup> (N = 731)	
Jakiegokolwiek AEs, n (%)	152 (62,0%)	155 (62,5%)	87 (36,6%)	394 (53,9%)	
Jakiegokolwiek SAEs, n (%)	11 (4,5%)	10 (4,0%)	10 (4,2%)	31 (4,2%)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	9 (3,7%)	3 (1,2%)	4 (1,7%)	16 (2,2%)	
Zakażenia, n (%)	67 (27,3%)	71 (28,6%)	41 (17,2%)	179 (24,5%)	
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, n (%)	3 (1,2%)	3 (1,2%)	3 (1,3%) <sup>3</sup>	9 (1,2%)	
Zmniejszona liczba neutrofilów <sup>13</sup>	1. stopnia	16 (6,6%)	27 (10,9%)	54 (7,4%)	
	2. stopnia	9 (3,7%)	9 (3,6%)	21 (2,9%)	
	3. stopnia	1 (0,4%) <sup>6</sup>	2 (0,8%) <sup>6</sup>	1 (0,4%) <sup>5</sup>	4 (0,5%)
	4. stopnia	1 (0,4%) <sup>7</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)

<b>DISCOVER-2</b>					
publikacje: <i>Mease 2020</i> [ocena do 24 tyg.], <i>McInnes 2021</i> [ocena do 52 tyg.], <i>McInnes 2021a</i> [ocena do 100 tyg.], <i>McGonagle 2021</i> [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], <i>Rahman 2021</i> [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285					
Zmniejszona liczba PLT <sup>14</sup>	1. stopnia	5 (2,1%)	3 (1,2%)	5 (2,1%)	13 (1,8%)
	2. stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4) <sup>8</sup>	0 (0,0%)	1 (0,1%)
	3. lub 4. stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4) <sup>8</sup>	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Zmniejszona liczba leukocytów <sup>15</sup>	1. stopnia	16 (6,6%)	25 (10,1%)	16 (6,7%)	57 (7,8%)
	2. stopnia	5 (2,1%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	12 (1,6%) <sup>10</sup>
	3. stopnia	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0%)
Podwyższona aktywność ALT <sup>16</sup>	1. stopnia	86 (35,4%)	82 (33,2%)	58 (24,4%)	226 (31,0%)
	2. stopnia	14 (5,8%)	2 (0,8%)	3 (1,3%)	19 (2,6%) <sup>11</sup>
	3. stopnia	4 (1,6%)	3 (1,2%)	0 (0,0%)	7 (1,0%) <sup>9</sup>
	4. stopnia	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność AST <sup>17</sup>	1. stopnia	61 (25,1%)	50 (20,2%)	49 (20,6%)	226 (31,0%)
	2. stopnia	11 (4,5%)	7 (2,8%)	3 (1,3%)	19 (2,6%) <sup>12</sup>
	3. lub 4. stopnia	5 (2,1%)	1 (0,4%)	0 (0%)	6 (0,8%) <sup>9</sup>
Podwyższona bilirubina we krwi <sup>18</sup>	1. stopnia	16 (6,6%)	13 (5,3%)	7 (2,9%)	36 (4,9%)
	2. stopnia	4 (1,6%)	5 (2,0%)	1 (0,4%)	10 (1,4%)
	3. lub 4. stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek AEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)		108,66 (92,07; 127,37)	110,40 (93,70; 129,21)	84,94 (68,03; 104,77)	102,95 (93,03; 113,63)
Jakiegokolwiek SAEs, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)		4,72 (2,36; 8,45)	4,20 (2,02; 7,73)	8,04 (3,86; 14,79)	5,21 (3,54; 7,39)
AEs prowadzące do przerwania leczenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)		3,81 (1,74; 7,23)	1,24 (0,26; 3,63)	3,16 (0,86; 8,08)	2,65 (1,51; 4,30)
Zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)		34,09 (26,42; 43,29)	34,89 (27,25; 44,01)	35,47 (25,45; 48,11)	34,71 (29,81; 40,19)
Poważne ( <i>serious</i> ) zakażenia, częstość/100 pacjento-lat (95% CI)		1,26 (0,26; 3,69)	1,24 (0,26; 3,63)	2,37 (0,49; 6,94)	1,49 (0,68; 2,82)
Najczęstsze AEs (dla których odnotowano > 5 zdarzeń/100 pacjento-lat), częstość/100 pacjento-lat (95% CI) <sup>19</sup>	Zakażenia górnych dróg oddechowych	9,64 (6,11; 14,46)	10,31 (6,67; 15,22)	8,65 (4,32; 15,49)	9,70 (7,38; 12,51)
	Zapalenie nosa i gardła	8,38 (5,12; 12,95)	10,72 (7,00; 15,71)	5,51 (2,21; 11,35)	8,71 (6,53; 11,40)
	Zapalenie oskrzeli	6,29 (3,52; 10,37)	2,47 (0,91; 5,39)	1,57 (0,19; 5,68)	3,78 (2,40; 5,67)
	Podwyższony poziom ALT	17,18 (12,33; 23,31)	14,02 (9,71; 19,59)	3,93 (1,28; 9,18)	13,15 (10,43; 16,37)
	Podwyższony poziom AST	9,64 (6,11; 14,46)	11,55 (7,67; 16,69)	2,36 (0,49; 6,90)	8,88 (6,67; 11,58)

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

<b>Neutropenia</b>	3,35 (1,45; 6,61)	6,19 (3,46; 10,20)	2,36 (0,49; 6,90)	4,27 (2,79; 6,26)
<b>Leukopenia</b>	1,68 (0,46; 4,29)	5,36 (2,85; 9,17)	1,57 (0,19; 5,68)	3,12 (1,88; 4,88)

- 1 – w tym dane z obserwacji chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4Wz grup PBO – dane wyłącznie za okres leczenia GUS;  
 2 – dane z obserwacji wszystkich chorych leczonych GUS, w tym chorych, którzy przeszli na leczeniu GUS 100 Q4Wz grup PBO;  
 3 – po jednym pacjencie z grypą/zapaleniem tchawicy, zapaleniem osierdzia i zapaleniem płuc w grupie GUS Q4W w 24-52 tyg.;  
 4 – n = 1 pacjent miał gorączkę przed 24. Tyg. i zakażenie dróg moczowych w okresie 24-52. tyg., a po n = 1 pacjent miał zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie uchyłków w tygodniach 24-52;  
 5 – zmniejszenie liczby neutrofilów 3. stopnia w okresie przyjmowania PBO;  
 6 – w okresie 24-52 tyg.;  
 7 – w okresie 0-24 tyg.;  
 8 – u obu chorych z spadkiem liczby PLT  $\geq 2$ . stopnia ( n = 1 pacjent ze spadkiem 2. stopnia i n = 1 pacjent ze spadkiem 3. stopnia) wyjściowo odnotowano spadek liczby PLT 1. stopnia; dalsze spadki w okresie 24-52 tyg. były przemijające, nie prowadziły do przerwania leczenia i nie były związane z krwawieniem;  
 9 – zmniejszenie liczby leukocytów, odnotowane u n = 7 pacjentów w okresie 0-24 tyg., i n = 5 pacjentów w okresie 24-52 tyg. nie było związane z zakażeniami, nie prowadziło do przerwania leczenia; ogólnie było przemijające i odwracalne i ustępowało do czasu kolejnej wizyty bez leczenia , z wyjątkiem n = 1 pacjenta z grupy GUS 100 Q8W stosującego jednocześnie MTX, u którego liczba leukocytów wahała się w granicach  $4,17 \times 10^9/l$  wyjściowo poprzez  $2,32 \times 10^9/l$  w 24 tyg. (najniższa odnotowana wartość) do  $2,99 \times 10^9/l$  w 52 tyg.;  
 10 – nieprawidłowości odnotowano u n = 9 pacjentów w okresie 0-24 tyg. i n = 10 pacjentów w okresie 24-52 tyg. (w tym n = 3 pacjentów z grupy PBO  $\rightarrow$  GUS 100 Q4W);  
 11 – nieprawidłowości odnotowano u n = 10 pacjentów w okresie 0-24 tyg. i n = 11 pacjentów w okresie 24-53 (w tym n = 3 pacjentów z grupy PBO  $\rightarrow$  GUS 100 Q4W);  
 12- nieprawidłowości odnotowano u n = 3 pacjentów w okresie 0-24 tyg. i n = 7 pacjentów w okresie 24-53 (w tym n = 3 pacjentów z grupy PBO  $\rightarrow$  GUS 100 Q4W);  
 13 – 1. stopnia < DGN do  $1,5 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia < 1, 5 do  $1,0 \times 10^9/l$ ; 3. stopnia < 1,0 do  $0,5 \times 10^9/l$ ; 4. stopnia <  $0,5 \times 10^9/l$ ;  
 14 – 1. stopnia < DGN do  $75,0 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia <  $75,0$  do  $50,0 \times 10^9/l$ ; 3. lub 4. stopnia <  $50,0 \times 10^9/l$ ;  
 15 – 1. stopnia < DGN do  $3,0 \times 10^9/l$ ; 2. stopnia <  $3,0$  do  $1,0 \times 10^9/l$ ; 3. lub 4. stopnia <  $2,0 \times 10^9/l$ ;  
 16 – 1. stopnia > 1 do  $3 \times$  GGN; 2. stopnia < 3 do  $5 \times$  GGN; 3. stopnia > do  $20 \times$  GGN; 4. stopnia >  $20 \times$  GGN;  
 17 – 1. stopnia > 1 do  $3 \times$  GGN; 2. stopnia < 3 do  $5 \times$  GGN; 3. lub 4. Stopnia >  $5 \times$  GGN;  
 18 – 1. stopnia > GGN do  $1,5 \times$  GGN; 2. stopnia  $1,5 \times$  GGN do  $3,0 \times$  GGN; 2. stopnia; 3. stopnia >  $3,0 \times$  GGN; 2. stopnia;  
 19 – dane dla odpowiednio n = 245 pacjentów z grupy GUS 100 Q4W, n = 248 pacjentów z grupy GUS 100 Q8W, n = 238 pacjentów z grupy PBO i n = 731 pacjentów z wszystkich grup leczonych GUS.

**Przeciwciała przeciwko leкови** wykryto u 29/727 (4%) pacjentów leczonych GUS do 52 tyg.; u 3/727 (0,4%) pacjentów wykryto przeciwciała neutralizujące guselkumab. Ogółem, u większości pacjentów miano przeciwciał wynosiło  $\leq 1:640$ , z wyjątkiem n = 1 pacjenta z grupy GUS 100 Q4Wz mianem przeciwciał 1:20480.

**Reakcje w miejscu podania** związane z podaniem GUS nie były częste, wystąpiły u n = 10 pacjentów, odpowiednio n = 5 (2%), n = 3 (1%) i n = 2 (< 1%) pacjentów z grup GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO  $\rightarrow$  GUS 100 Q4W. U 8 z tych 10 pacjentów odnotowane reakcje były łagodne, bez konieczności przerwania podawanego leczenia, natomiast u 2 pacjentów odnotowano rumień/wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i rumień/obrzęk/cieplotę w miejscu wstrzyknięcia o nasileniu łagodnym (wszystkie ustąpiły). Nie ma powiązania pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciwko GUS a występowaniem reakcji w miejscu podania. W okresie do 52 tyg. nie odnotowano żadnej reakcji anafilaktycznej ani żadnego przypadku choroby posurowiczej.

**Zaburzenia czynności wątroby:** nie odnotowano przypadków podwyższonych wyników testów czynności wątroby, które spełniałyby kryterium reguły reguła Hy's (*Hy's law*): bilirubina całkowita >  $2 \times$  GGN i ALT lub AST  $\geq 3 \times$  GGN wśród pacjentów leczonych guselkumabem; większość nieprawidłowych wyników była przemijająca, ustępująca i nie wymagała odstawienia badanego leku. Wyjątek stanowiło n = 2 pacjentów z grupy GUS 100 Q4Wprzerwywających stosowanie guselkumabu przed 24 tyg. (po jednym przypadku HBV i uszkodzenia wątroby wywołanym przez izoniazyd). U n = 1 pacjenta w grupie GUS 100 Q4W odnotowano przedłużającą się przerwę w podawaniu leku przed 24 tyg. (z uwagi na obawy lekarza prowadzącego związane z odnotowanym u pacjenta spożywaniem alkoholu, stłuszczeniem wątroby i przewlekłym zapaleniem pęcherzyka żółciowego z uporczywie podwyższonym poziomem aktywności transaminaz [z dominującym podwyższeniem poziomu AST]). U n = 1 pacjenta z grupy PBO  $\rightarrow$  GUS z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby odnotowano podwyższoną aktywność ALT 1. stopnia (>  $1-3 \times$  GGN) w 52. tyg.; pacjent ten odstawił guselkumab po 52. tyg. Zwiększenie aktywności ALT i AST wystąpiło u odpowiednio w 26% i 25%

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

z 436 pacjentów leczonych guselkumabem otrzymujących MTX, a u 24% i odpowiednio 20% z 292 takich pacjentów nieotrzymujących MTX.

**Uwagi**

- Randomizacja: z wykorzystaniem systemu IWRS – komputerowo generowane bloki randomizacyjne ze stratyfikacją na wyjściowe stosowanie DMARD (tak vs nie) oraz najnowszy wynik oznaczenia o wysokiej czułości CRP w osoczu (< 2,0 mg/dl vs ≥ 2,0 mg/dl); randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup GUS 100 Q4W, GUS 100 Q8W i PBO;
- Zaślepienie:
  - GUS i PBO były dostarczane w identycznych pojemnikach, w identycznych jednorazowych napełnionych ampułkostrzykawkach połączonych z pasywną osłoną igły UltraSafe PLUS™ (PFS-U), z nieidentyfikującymi etykietami. W celu zachowania zaślepienia badania, pojemnik na badany środek miał wieloczęściową etykietę zawierającą odpowiednie oznaczenia dotyczące materiałów klinicznych wymagane prawnie. Każda jednostka mogła być jednoznacznie identyfikowana za pomocą numeru leku. Odrywana etykieta była zaprojektowana tak, aby można ją było oderwać, oddzielić od pojemnika z badanym środkiem i dołączyć do dokumentacji pacjenta (*case report form*, CRF). Etykieta ta nie pozwalała jednak na identyfikację podawanego środka znajdującego w pojemniku. W przypadku, gdy było to konieczne, ze względu na bezpieczeństwo uczestnika badania, zaślepienie mogło być złamane, a podawany środek zidentyfikowany. Numer podawanego środka był wprowadzany do CRF po jego podaniu;
  - Pacjenci w każdej grupie otrzymali taką samą liczbę wstrzyknięć w tych samych punktach czasowych, aby zapewnić zaślepienie pacjentów i całego personelu ośrodka przez cały czas trwania badania;
  - Badacze nie mieli dostępu do kodów randomizacji. Kody te były zachowane w ramach systemu IWRS, który był wyposażony w funkcję umożliwiającą badaczowi złamanie zaślepienia dla indywidualnego uczestnika badania. Całkowite odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było wyłącznie w przypadku zakończenia badania oraz zamknięcia bazy danych klinicznych;
  - Złamanie zaślepienia dla kodów randomizacyjnych dla indywidualnego uczestnika badania dopuszczalne było dopiero po zakończeniu fazy leczenia zaślepionego, z wyjątkiem sytuacji, gdy było to konieczne, ze względu na bezpieczeństwo uczestnika badania. W takim przypadku, jeśli było to możliwe, przed złamaniem zaślepienia wymagano kontaktu ze sponsorem badania lub osobą przez niego wyznaczoną w celu przedyskutowania takiej konieczności. Sponsor badania musiał być informowany o złamaniu zaślepienia, a adnotacja o jego przyczynach umieszczona przez badacza w CRF oraz dokumentach źródłowych. Ponadto badaczowi zalecano również nieujawnianie informacji o przydzielonym leczeniu personelowi ośrodka badawczego ani personelowi sponsora);
  - Od uczestników badania, dla których dokonano odtajnienia przydzielonego leczenia oczekiwano kontynuacji oceny leczenia w ramach zaplanowanego schematu oceny. Dalsze podawanie przypisanego leczenia podlegało przedyskutowaniu z lekarzem odpowiedzialnym za prowadzenie badania;
  - W 24 tyg. fazy leczenia z zaślepieniem znoszono zaślepienie wyników dla części personelu zatrudnionej przez sponsora, podczas, gdy pacjenci w dalszym ciągu uczestniczyli w badaniu. Personel, który miał dostęp do odtajniionych wyników był wyznaczany przed zniesieniem ich zaślepienia. Zaślepienie dla personelu ośrodków badawczych oraz uczestnicy badania utrzymywano do ostatecznego zamknięcia bazy danych klinicznych;
  - Wyniki, które mogły potencjalnie znieść zaślepienie dla przydzielonego leczenia (tj. stężenie badanego środka w osoczu, przeciwciała przeciwko badanemu leкови, przydział leczenia) były traktowane ze szczególną starannością, tak aby przed zniesieniem zaślepienia dane te były dostępne wyłącznie dla personelu zarządzającego danymi do usuwania danych oraz, w stosownych przypadkach, przedstawicieli działów farmakologii klinicznej w celu wykonania analiz farmakokinetycznych i dotyczących przeciwciał przeciwko guselkumabowi oraz przedstawicieli działów ds. zapewnienia jakości w celu przeprowadzenia niezależnych audytów leku;
- Okres skryningu: 6 tyg.; okres leczenia w porównaniu do placebo: od 0 do 24 tyg.; okres leczenia aktywnego: od 24 do 100tyg.;
- Ocena skuteczności była prowadzona do 24 tyg. wśród wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;

**DISCOVER-2**

publikacje: *Mease 2020* [ocena do 24 tyg.], *McInnes 2021* [ocena do 52 tyg.], *McInnes 2021a* [ocena do 100 tyg.], *McGonagle 2021* [ocena do 52 tyg. punktów końcowych odnoszących się do pacjentów z zapaleniem palców i zapaleniem przyczepów ścięgniastych], *Rahman 2021* [ocena zmęczenia] oraz doniesienia konferencyjne, wymienione szczegółowo w uwagach; NCT03158285

- Ocena bezpieczeństwa prowadzona była w okresie do 12 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku (112 tygodni) wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia, zgodnie z otrzymanym leczeniem;
- W ocenie badań *DISCOVER-1* i *DISCOVER-2* poza publikacjami pełnotekstowymi uwzględniono dodatkowo 27 doniesień konferencyjnych (prezentowały one nowe informacje lub bardziej precyzyjne dane względem danych z publikacji pełnotekstowych): *Coates 2020* (+ poster do niego), *Coates 2021*, *Coates 2021a*, *Coates 2021b*, *Curtis 2020*, *Curtis 2020a*, *Curtis 2021*, *Curtis 2021a* (+ poster do niego), *Curtis 2021b* (+ poster do niego), *Deodhar 2020a* (+ poster do niego), *Dutz 2020*, *Gottlieb 2020*, *Gottlieb 2020a*, *Gottlieb 2021*, *Helliwell 2020*, *Kavanaugh 2021*, *McInnes 2021b*, *Mease 2020a*, *Mease 2021a* (+ poster do niego), *Mease 2021b*, *Nash 2021* (+ poster do niego), *Orbai 2020*, *Orbai 2021*, *Rahman 2021a*, *Rahman 2021b* (+ poster do niego), *Ritchlin 2021a* oraz *Ritchlin 2021b* – ich wyniki zaprezentowano w treści raportu, celem zachowania większej przejrzystości niniejszej tabeli; podobne podejście zastosowano dla danych pozyskanych ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu *EPAR 2020*
- W celu niepotrzebnego niepowielania informacji dane z publikacji, które przedstawiały wyniki zarówno dla badania *DISCOVER-1*, jak i *DISCOVER-2* zamieszczono tylko w jednej z tabel końcowych do tych prób

### 15.14.3 COSMOS

Tabela 195. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *COSMOS*.

**COSMOS**

publikacje: *Coates 2021c*; NCT03796858

Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	3 (R1; B1; W1)
Liczba ośrodków	84 ośrodki w 13 krajach (w tym w Polsce, n = 6)
Okres obserwacji	48 tyg. – najdłuższy okres, dla którego dostępne są wyniki analizy skuteczności
Oszacowanie wielkości próby	Wymagano włączenia 163 chorych w grupie GUS 100 Q8W i 82 w grupie PBO w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej do wykrycia różnic między grupami i przy założeniu odsetka ACR20 w 24 tyg. na poziomie odpowiednio 41% i 20%.
Analiza statystyczna	Chorzy z brakującymi danymi lub pacjenci, którzy spełnili kryteria niepowodzenia leczenia do 24 tyg. (przerwanie terapii i/lub udziału w badaniu z jakiegokolwiek powodu, rozpoczęcia lub zwiększenie dawki dozwolonych konwencjonalnych syntetycznych DMARDs lub doustnych kortykosteroidów bądź też rozpoczęli terapię nieuwzględnioną w protokole lub skorzystali z opcji wcześniejszego opuszczenia badania [ <i>early escape</i> , EE]) byli uznawani za pacjentów bez odpowiedzi w ramach oceny dychotomicznych punktów końcowych lub z brakiem zmian w ocenie punktów ciągłych (metoda NRI – <i>non-responder imputation</i> ).
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20% wg <i>American College of Rheumatology</i>) w 24 tyg.;</li> </ul> <p><b>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI;</li> </ul>

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

**COSMOS**publikacje: *Coates 2021c*; NCT03796858

- Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%);
- Odsetek chorych z PASI100;
- Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36;
- Bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja:** guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (GUS 100 Q8W) do 44 tygodnia

**Komparator:** PBO podawane podskórnie w tygodniu 0, 4, 12 i 20 – następnie w 24 tygodniu u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q8W, które kontynuowano w 28, 36 i 44 tygodniu

Nie podano szczegółowych informacji o sposobie podania.

**Dozwolone leczenie wspomagające:**

- W 16 tyg. wszyscy chorzy z < 5% poprawą zarówno w zakresie liczby obrzękniętych, jak i tkliwych stawów mogli skorzystać z opcji wcześniejszego opuszczenia badania (*early escape*, EE) – w jej ramach pacjenci otrzymujący GUS 100 Q8W kontynuowali przypisane leczenie (otrzymując w 16 tyg. placebo w celu utrzymania zaślepienia), natomiast chorzy z grupy placebo otrzymali GUS w 16 i 20 tyg., a następnie co 8 tyg. Po wdrożeniu opcji wcześniejszego opuszczenia badania lekarz prowadzący mógł rozpocząć podawanie lub zwiększanie dawki jednego dozwolonego leku towarzyszącego do maksymalnie dozwolonej dawki.

## COSMOS

publikacje: Coates 2021c; NCT03796858

## Populacja

- Kryteria włączenia**
- Wiek  $\geq 18$  lat
  - ŁZS zdiagnozowane w okresie  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR (*CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis*) w momencie skryningu
  - Choroba aktywna zdefiniowana jako:  $\geq 3$  obrzękniętych stawów (*swollen joints*) i  $\geq 3$  tkliwych stawów (*tender joints*) w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania
  - $\geq 1$  podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (*arthritis mutilans*), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów
  - Aktywna łuszczyca plackowata z  $\geq 1$  zmianą o średnicy  $\geq 2$  cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczyce lub udokumentowana historia łuszczyce plackowatej
  - Brak skuteczności lub nietolerancja 1-2 inhibitorów TNF $\alpha$  – nieodpowiednia odpowiedź na nie była definiowana jako obecność aktywnego ŁZS mimo wcześniejszej terapii inhibitorami TNF $\alpha$  i jedno z poniższych
    - udokumentowany w historii choroby przez lekarza prowadzącego brak korzyści z terapii 1 lub 2 inhibitorami TNF $\alpha$  po  $\geq 12$  tygodniach stosowania etanerceptu, adalimumabu, golimumabu lub pegylowanego certolizumabu (lub jego lekami biopodobnymi) i/lub  $\geq 14$ -tygodniowego leczenia (np.  $\geq 4$  dawki) infliksymabem (lub jego lekami biopodobnymi); udokumentowany brak korzyści może obejmować niewystarczającą poprawę liczby stawów, reakcji skórnych, sprawności fizycznej bądź aktywności choroby
    - udokumentowana w historii choroby przez lekarza prowadzącego nietolerancja leczenia anty-TNF $\alpha$ , w tym na etanercept, adalimumab, golimumab, pegylowany certolizumab lub infliksymab (lub jego leki biopodobne)
  - Pacjenci mogli kontynuować stabilne wyjściowo dawki metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu, a także doustnych kortykosteroidów, NLPZ/innych leków przeciwbólowych
  - Celowane DMARDs były zabronione zarówno przed, jak i podczas trwania badania
  - Gotowość do zaprzestania stosowania leczenia uzupełniającego ŁZS lub łuszczyce, w tym medycyny ajurwedyjskiej, tradycyjnych leków tajwańskich, koreańskich lub chińskich oraz akupunktury w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku i do tygodnia 48

## Kryteria wykluczenia

- Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę
- Aktywna gruźlica
- Stosowanie  $\geq 2$  leków anty-TNF $\alpha$  w dowolnym momencie
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne (inne niż leki anty-TNF $\alpha$ ), w tym między innymi ustekinumab, abatacept, sekukinumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab lub inne leczenie biologiczne oceniane w badaniach klinicznych
- Wcześniejsze leczenie tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinazy Janusa (JAK)
- Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną, cyklosporyną, 6-tioguaniną, merkaptopuryną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, takrolimusem) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania ŁZS (SD) [lata]
GUS 100 Q8W	189	86 (46%)	49 (12)	84 (17)	8,3 (7,8)
PBO	96	52 (54%)	49 (12)	92 (23)	8,7 (7,2)

## Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



## COSMOS

publikacje: Coates 2021c; NCT03796858

Charakterystyka populacji	N	Średnia liczba obrzękniętych stawów, 0-66 (SD)	Średnia liczba tkliwych stawów, 0-68 (SD)	Średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe, 0-100% (SD)	Liczba pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (%)	Liczba pacjentów z zapaleniem palców (%)
GUS 100 Q8W	248	10 (7)	21 (13)	17,9% (21,5)	126 (67%)	67 (36%)
PBO	246	9 (6)	18 (11)	13,4% (17,7)	64 (67%)	36 (38%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy podali, że ogółem wyjściowe charakterystykach pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem nielicznych różnic numerycznych np. wyższego odsetka kobiet i niższej masy ciała w grupie GUS, a także większą liczbą stawów tkliwych czy też zajęciem skóry w tej grupie.					
Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Rozpoczynający leczenie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)	Kontynuujący leczenie do 24 tyg.	Ukończenie leczenia do 44 tyg.	
GUS 100 Q8W	328	189	189 (100%)	174 (92%)	167 (88%)	
PBO		96	96 (100%)	88 (92%)	83 (86%)	

## Główne wyniki

## Analiza skuteczności

	Do 24 tyg.	
	GUS 100 Q8W	PBO
ACR20 (metoda NRI)	84/189 (44,4%)	19/96 (19,8%)
ACR20 (analiza uwzględniająca korektę EE)	91/189 (48,1%)	19/96 (19,8%)
ACR50 (metoda NRI)	37/189 (19,6%)	5/96 (5,2%)
ACR50 (analiza uwzględniająca korektę EE)	21,2%	5,2%
ACR70 (metoda NRI)	15/189 (7,9%)	1/96 (1,0%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych	50/126 (39,7%)	12/64 (18,8%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców	30/67 (44,8%)	9/36 (25,0%)
MDA	28/189 (14,8%)	3/96 (3,1%)
VLDA	7/189 (3,7%)	0/96 (0%)
IGA 0/1 i 2-stopniowy spadek	64/133 (48,1%)	5/53 (9,4%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75	79/133 (59,4%)	5/53 (9,4%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90	68/133 (51,1%)	4/53 (7,5%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100	30,8%	3,8%
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100 (analiza uwzględniająca korektę EE)	33,8%	3,8%

Tremfya® (guselkumab)

w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby

<b>COSMOS</b> publikacje: Coates 2021c; NCT03796858		
Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36	3,514 (2,31; 4,72)	-0,387 (-1,84; 1,07)
Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 (analiza uwzględniająca korektę EE)	4,275	-0,035
Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36	2,10 (0,54; 3,65)	0,36 (-1,52; 2,25)
Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F	81/189 (42,9%)	20/96 (20,8%)
HAQ-DI	-0,178 (-0,27; -0,09)	-0,009 (-0,12; 0,10)
<b>Do 48 tyg.</b>		
	<b>GUS 100 Q8W</b>	<b>PBO → GUS 100 Q8W</b>
ACR20 (metoda NRI)	57,7%	54,9%
ACR50 (metoda NRI)	39,2%	29,4%
ACR70 (metoda NRI)	23,8%	17,6%
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych	70/126 (55,6%)	14/35 (40,0%)
Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców	45/67 (67,2%)	11/13 (84,6%)
MDA	51/189 (27,0%)	14/51 (27,5%)
VLDA	21/189 (11,1%)	2/51 (3,9%)
IGA 0/1 i 2-stopniowy spadek	87/133 (65,4%)	14/23 (60,9%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75	99/133 (74,4%)	19/23 (82,6%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90	89/133 (66,9%)	14/23 (60,9%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100	53,4%	39,1%
Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36	7,02	4,62
Odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F	105/189 (55,65)	26/51 (51,0%)
HAQ-DI	-0,40	-0,25
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>		
<b>Do 24 tyg.</b>		
	<b>GUS 100 Q8W</b>	<b>PBO</b>
Jakiegokolwiek AEs	80/189 (42,3%)	46/96 (47,9%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	7/189 (3,7%)	3/96 (3,1%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	4/189 (2,1%)	2/96 (2,1%)
Nowotwory	0,5%	0%

**COSMOS**publikacje: *Coates 2021c*; NCT03796858

<b>Jakiegokolwiek zakażenia</b>	40/189 (21,2%)	19/96 (19,8%)
<b>Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia</b>	1/189 (0,5%)	0/96 (0%)

**Do 56 tyg.**

Autorzy badania *COSMOS* wskazali, że profil bezpieczeństwa stosowania guselkumabu był w dłuższym okresie obserwacji podobny do tego, odnotowanego do 24 tyg.

**Uwagi**

- Randomizacja: w stosunku 2:1 z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowo stosowane niebiologiczne DMARDs (tak vs nie) i liczba wcześniej stosowanych leków anty-TNF $\alpha$  (1 lub 2);
- Zaślepienie – brak szczegółowe opisu;
- Z opcji wcześniejszego opuszczenia badania skorzystało 21% chorych (z tym, że u 6,3% pacjentów opcja ta została zastosowana błędnie) z grupy GUS 100 Q8W i 47% pacjentów (z tym, że u 8,3% chorych opcja ta została zastosowana błędnie) z grupy PBO – z tego względu przeprowadzono dodatkową analizę z uwzględniającą korektę EE);
- Ocena skuteczności była prowadzona do 24 tyg. wśród wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia;
- Ocena bezpieczeństwa prowadzona była w okresie do 12 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku (112 tydzień) wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia, zgodnie z otrzymanym leczeniem

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie MEDLINE przez PubMed.....	39
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Embase przez Elsevier. ....	39
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Cochrane. ....	39
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	40
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	48
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	49
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie guselkumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. ....	52
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> . ....	74
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> . ....	75
Tabela 10. Podsumowanie oceny jakości badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> według skali ROB2. ....	81
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> . ....	87
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> . .	104
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego z kryteriami włączenia do badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (ocena wiarygodności zewnętrznej). ....	112
Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> . ....	120
Tabela 15. Ocena odpowiedzi na leczenie wg ACR; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020</i> , <i>Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). ....	128
Tabela 16. Zmiana procentowa składowych ACR20 w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). ....	149
Tabela 17. Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Mease 2020</i> , <i>McInnes 2021</i> , <i>McGonagle 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). ....	155
Tabela 18. Zmiana wskaźnika oceniającego zapalenie przyczepów ścięgniastych Leeds w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Mease 2020</i> ). ....	158
Tabela 19. Zmiana wskaźnika oceniającego zapalenie przyczepów ścięgniastych Leeds w 24 tyg. z podziałem na wyjściowe zaawansowanie; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>McGonagle 2021</i> ). ....	159
Tabela 20. Odsetek pacjentów z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>McGonagle 2021</i> ). ....	160

Tabela 21. Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (Mease 2020, McInnes 2021 i Coates 2021c). .....	161
Tabela 22. Zmiana wartości wskaźnika oceniającego zapalenie palców w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2020). .....	163
Tabela 23. Odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (Deodhar 2020, Mease 2020 i Coates 2021c). .....	164
Tabela 24. Odsetek pacjentów z bardzo niską aktywności choroby w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (Ritchlin 2021, McInnes 2021 i Coates 2021c). .....	168
Tabela 25. Zmiana punktacji vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS; badanie <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2020). .....	170
Tabela 26. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono radiograficznej progresji ogółem, dotyczącej erozji stawu, jak i zwężenia szpary stawowej w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	171
Tabela 27. Odsetek pacjentów z deformacjami o obrazie „zastruganego ołówka” ( <i>pencil in cup</i> ) lub uogólnioną osteolizą ( <i>gross osteolysis</i> ) w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	172
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią i remisją DAS28-CRP w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	172
Tabela 29. Zmiana punktacji DAS28-CRP; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Deodhar 2020 i Mease 2020). ...	175
Tabela 30. Odsetek pacjentów z mPsARC w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Coates 2020 i Coates 2021a). .....	176
Tabela 31. Zmiana punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (EPAR 2020). .....	178
Tabela 32. Odsetek pacjentów z LDA na podstawie wskaźnika GRACE w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	179
Tabela 33. Zmiana punktacji skali mCPDAI w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> (EPAR 2020). .....	180
Tabela 34. Zmiana punktacji skali BASDAI i jej składowych w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2021). .....	181
Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2021). .....	183
Tabela 36. Odsetek pacjentów z $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (EPAR 2020). .....	187
Tabela 37. Zmiana punktacji skali mBASDAI w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2021). .....	188
Tabela 38. Zmiana punktacji skali ASDAS w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2021). .....	189
Tabela 39. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą, dużą poprawą oraz nieaktywną chorobą w skali ASDAS w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Mease 2021). .....	190
Tabela 40. Odsetek pacjentów z PASDAS LDA/VLDA w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (Coates 2021a). .....	192

Tabela 41. Zmiana punktacji skali PASDAS w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> i <i>EPAR 2020</i> ).....	193
Tabela 42. Ocena wskaźnika DAPSA w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Coates 2020</i> , <i>Coates 2021</i> , <i>Coates 2021a</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	195
Tabela 43. Zmiana punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>EPAR 2020</i> ). .....	198
Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020</i> , <i>Mease 2020</i> , <i>Ritchlin 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	201
Tabela 45. Odsetek pacjentów z IGA 0 w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Ritchlin 2021</i> i <i>McInnes 2021</i> ). .....	205
Tabela 46. Odsetek pacjentów z odsetku pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 75\%$ , $\geq 90\%$ i $100\%$ poprawę wyjściowego wyniku wskaźnika PASI w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020</i> , <i>Mease 2020</i> , <i>Ritchlin 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	207
Tabela 47. Zmiana punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	215
Tabela 48. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Deodhar 2020</i> , <i>Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	217
Tabela 49. Odsetek pacjentów z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>McInnes 2021a</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	219
Tabela 50. Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Deodhar 2020</i> , <i>Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	220
Tabela 51. Odsetek pacjentów z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <i>McInnes 2021a</i> i <i>Coates 2021c</i> ).....	222
Tabela 52. Zmiana punktacji skali EQ-5D-5L; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ).....	223
Tabela 53. Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Rahman 2021</i> ). .....	224
Tabela 54. Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Rahman 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	226
Tabela 55. Zmiana punktacji w kwestionariuszu DLQI w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Dutz 2020</i> ). .....	228
Tabela 56. Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowite ustąpienie objawów związanych ze skórą, jak i brak wpływu stanu skóry na jakość życia w 24 tyg.; <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Dutz 2020</i> ).....	229
Tabela 57. Odsetek pacjentów z $\geq 5$ -punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg.; <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	230
Tabela 58. Zmiana punktacji domen kwestionariusza PROMIS-29 w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-1</i> ( <i>Orbai 2020</i> i <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	230
Tabela 59. Zmiana punktacji domen kwestionariusza PROMIS-29 w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-1</i> ( <i>Orbai 2020</i> oraz <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	232

Tabela 60. Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI ( <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> ) w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	234
Tabela 61. Odsetek pacjentów z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o $\geq 0,35$ i uzyskujących punktację HAQ-DI $<$ lub $\leq 0,5$ w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020, McInnes 2021, Ritchlin 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	236
Tabela 62. Kompleksowa ocena bólu w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Nash 2021</i> ). .....	240
Tabela 63. Procentowa zmiana w ocenie bólu w ramach poszczególnych narzędzi w 24 tyg.; badanie <i>DISCOVER-1</i> ( <i>Nash 2021</i> ). .....	243
Tabela 64. Ocena produktywności i codziennej aktywności w 24 tyg.; <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Curtis 2020, Curtis 2020a</i> i <i>Curtis 2021</i> ). .....	245
Tabela 65. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI90/ACR20 w 24 tyg.; <i>DISCOVER-1</i> ( <i>Ritchlin 2021a</i> ). .....	247
Tabela 66. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> i <i>EPAR 2020</i> ). .....	248
Tabela 67. Odsetek pacjentów, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg.; <i>DISCOVER-2</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ). .....	250
Tabela 68. Wyniki po 24 tyg. – punkty dychotomiczne; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Ritchlin 2021, Mease 2021, McGonagle 2021, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	252
Tabela 69. Wyniki po 24 tyg. – punkty ciągłe; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Ritchlin 2021, Mease 2021, McGonagle 2021, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	266
Tabela 70. Odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami AEs w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	281
Tabela 71. Odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami AEs w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	285
Tabela 72. Odsetek pacjentów z nowotworami w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	294
Tabela 73. Odsetek pacjentów z zakażeniami w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	295
Tabela 74. Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciw GUS w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> ( <i>Deodhar 2020</i> i <i>Mease 2020</i> ). .....	297
Tabela 75. Odsetek pacjentów z nowotworami w 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	298
Tabela 76. Wyniki bezpieczeństwa po 24 tyg.; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> ( <i>Deodhar 2020, Mease 2020, McInnes 2021, McInnes 2021a, Rahman 2021c, Ritchlin 2021</i> i <i>Coates 2021c</i> ). .....	301
Tabela 77. Kryteria włączenia i wykluczenia badań stosowane w przeglądzie systematycznym prowadzonym na potrzeby oceny efektywności guselkumabu w ramach NMA. ....	317



Tabela 78. Nieinformatywne rozkłady początkowe przyjęte dla analizowanych w modelach parametrów.....	329
Tabela 79. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	335
Tabela 80. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	341
Tabela 81. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	346
Tabela 82. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	350
Tabela 83. Okres odcięcia danych dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	355
Tabela 84. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	358
Tabela 85. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .2, przy użyciu narzędzia NICE (NICE 2017). .....	368
Tabela 86. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – jednostka chorobowa oraz choroby towarzyszące; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	373
Tabela 87. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego oraz – wcześniejsze leczenie; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> ,	

<i>Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	380
Tabela 88. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	388
Tabela 89. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	391
Tabela 90. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – leczenie stosowane przed włączeniem do badania oraz wejściowo; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	406
Tabela 91. Kryteria ustalenia rozpoznania ŁZS w oparciu o kryteria CASPAR sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.....	414
Tabela 92. Kryteria dotyczące określenia aktywnej i ciężkiej postaci ŁZS sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.....	415
Tabela 93. Kryteria dotyczące niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie sformułowane we wnioskowanym programie lekowym.....	418
Tabela 94. Ocena zgodności populacji badań pierwotnych włączonych do metaanalizy sieciowej (badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> ) z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego. ....	421
Tabela 95. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów wraz z określeniem punktu oceny odpowiedzi na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego. ....	424
Tabela 96. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji i czasu leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	431
Tabela 97. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis modyfikacji leczenia, leczenia dodatkowego oraz warunków przerwania i/lub zakończenia leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4,</i>	

<i>FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	439
Tabela 98. Schemat dawkowania w poszczególnych tygodniach w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	457
Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi wg ACR. ....	466
Tabela 100. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych. ....	484
Tabela 101. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR. ....	497
Tabela 102. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi według ACR. ....	498
Tabela 103. Zestawienie parametrów oceny dopasowania modelu do analizowanych danych dla analizy heterogeniczności sieci. ....	499
Tabela 104. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim poprawy według ACR. ....	501
Tabela 105. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny PASI.....	504
Tabela 106. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena według PASI. ....	521
Tabela 107. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI. ....	533
Tabela 108. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena poprawy według kryteriów PASI.....	534
Tabela 109. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań. ....	535
Tabela 110. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim poprawy według PASI. ....	537
Tabela 111. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla odpowiedzi wg PsARC. ....	540
Tabela 112. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	547
Tabela 113. Bezwzględne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC. ....	551
Tabela 114. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	552
Tabela 115. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań. ....	553

Tabela 116. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.....	555
Tabela 117. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.....	558
Tabela 118. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena jakości życia na podstawie wskaźnika HAQ-DI.....	565
Tabela 119. Zmiana wyniku HAQ-DI w poszczególnych grupach interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	569
Tabela 120. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena jakości życia i niepełnosprawności przy pomocy wskaźnika HAQ-DI.....	570
Tabela 121. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań, ocena jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.....	571
Tabela 122. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.....	573
Tabela 123. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi radiologicznej w skali vdH-S.....	576
Tabela 124. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych.....	580
Tabela 125. Zmiana wyniku skali vdH-S w poszczególnych grupach interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	583
Tabela 126. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena zmian wyniku skali vdH-S.....	584
Tabela 127. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań, ocena jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.....	584
Tabela 128. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia AEs.....	588
Tabela 129. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena ryzyka wystąpienia AEs.....	595
Tabela 130. Bezwzględne ryzyko wystąpienia AEs.....	600
Tabela 131. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena ryzyka wystąpienia AEs.....	601
Tabela 132. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań; ocena ryzyka wystąpienia AEs.....	602
Tabela 133. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny ryzyka wystąpienia AEs.....	604

Tabela 134. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia SAEs. ....	607
Tabela 135. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena ryzyka wystąpienia SAEs. ....	614
Tabela 136. Bezwzględne ryzyko wystąpienia SAEs. ....	619
Tabela 137. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena ryzyka wystąpienia SAEs. ....	619
Tabela 138. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań; ocena ryzyka wystąpienia SAEs. ....	620
Tabela 139. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny ryzyka wystąpienia SAEs. ....	623
Tabela 140. Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa GUS 100 Q8W w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) z korektą ACEEE ( <i>analysis correcting for early escape error</i> ). ....	625
Tabela 141. Podsumowanie badania <i>Deodhar 2018</i> . ....	628
Tabela 142. Wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya ( <i>ChPL Tremfya 2022</i> ). ....	634
Tabela 143. Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów ( <i>ChPL Tremfya 2022</i> ). ....	635
Tabela 144. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Tremfya. ....	639
Tabela 145. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Tremfya w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. ....	644
Tabela 146. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi wg ACR. ....	673
Tabela 147. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych. ....	692
Tabela 148. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według ACR. ....	705
Tabela 149. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi według ACR. ....	706
Tabela 150. Zestawienie parametrów oceny dopasowania modelu do analizowanych danych dla analizy heterogeniczności sieci. ....	707
Tabela 151. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim poprawy według ACR. ....	709
Tabela 152. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny PASI. ....	713
Tabela 153. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena według PASI. ....	730
Tabela 154. Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia określonej poprawy według PASI. ....	741

Tabela 155. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena poprawy według kryteriów PASI.....	742
Tabela 156. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.....	743
Tabela 157. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim poprawy według PASI. ....	745
Tabela 158. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla odpowiedzi wg PsARC. ....	749
Tabela 159. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	756
Tabela 160. Bezwzględne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów PsARC. ....	760
Tabela 161. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	761
Tabela 162. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań.....	762
Tabela 163. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC.....	764
Tabela 164. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.....	768
Tabela 165. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modelu do analizowanych danych, ocena jakości życia na podstawie wskaźnika HAQ-DI.....	775
Tabela 166. Zmiana wyniku HAQ-DI w poszczególnych grupach interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	779
Tabela 167. Prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku dla guselkumabu w porównaniu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim; ocena jakości życia i niepełnosprawności przy pomocy wskaźnika HAQ-DI.....	780
Tabela 168. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ocenie dopasowania modeli heterogeniczności analizowanej sieci porównań, ocena jakości życia według wskaźnika HAQ-DI.....	781
Tabela 169. Ocena spójności danych w ocenianym porównaniu pośrednim oceny jakości życia według wskaźnika HAQ-DI. ....	783
Tabela 170. Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa GUS 100 Q8W w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) bez korekty ACEEE ( <i>analysis correcting for early escape error</i> ). ....	785
Tabela 171. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	866

Tabela 172. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	868
Tabela 173. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	868
Tabela 174. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	869
Tabela 175. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	870
Tabela 176. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	870
Tabela 177. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	870
Tabela 178. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	871
Tabela 179. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	872
Tabela 180. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	873
Tabela 181. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	876
Tabela 182. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	879
Tabela 183. Kryteria odpowiedzi klinicznej według EULAR przy użyciu wskaźnika DAS28 (za: <i>Fransen 2005</i> ). ....	887
Tabela 184. Punktacja dla poszczególnych ocenianych obszarów aktywności choroby w skali mCPDAI ( <i>Mumtaz 2011</i> ). ....	892
Tabela 185. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy dla kategorii ocenianych w formularzu PROMIS-20 ( <i>HealthMeasures 2021</i> ).....	895
Tabela 186. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie guselkumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.....	897
Tabela 187. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>DISCOVER-1</i> .....	902
Tabela 188. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>DISCOVER-2</i> .....	904
Tabela 189. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>COSMOS</i> . ....	906
Tabela 190. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie MEDLINE przez PubMed.....	920
Tabela 191. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Embase przez Elsevier. ....	920
Tabela 192. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących guselkumabu w bazie Cochrane. ....	920
Tabela 193. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DISCOVER-1</i> . ....	921
Tabela 194. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>DISCOVER-2</i> . ....	949

---

Tabela 195. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania COSMOS.....	974
---	-----

**Tremfya® (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	71
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>DISCOVER-1</i> według skali ROB2.....	82
Wykres 3. Podsumowanie oceny jakości badania <i>DISCOVER-2</i> według skali ROB2.....	83
Wykres 4. Podsumowanie oceny jakości badania <i>COSMOS</i> według skali ROB2. ....	83
Wykres 5. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	136
Wykres 6. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu <i>COSMOS</i> ) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	136
Wykres 7. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	137
Wykres 8. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	137
Wykres 9. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	138
Wykres 10. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W). ....	138
Wykres 11. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	139
Wykres 12. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu <i>COSMOS</i> ) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	140
Wykres 13. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). ....	140
Wykres 14. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	141
Wykres 15. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	141

Wykres 16. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).....	142
Wykres 17. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	143
Wykres 18. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	143
Wykres 19. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	144
Wykres 20. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	144
Wykres 21. Odsetek chorych z ACR20 w 16. tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	145
Wykres 22. Odsetek chorych z ACR50 w 16. tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	145
Wykres 23. ACR20 w 24 tyg. – analiza w podgrupach; <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (dane spulowane).....	147
Wykres 24. ACR20 w 24 tyg. – analiza w podgrupach; badanie <i>COSMOS</i> .....	148
Wykres 25. Zmiana procentowa liczby stawów obrzękniętych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	151
Wykres 26. Zmiana procentowa liczby stawów tkliwych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	151
Wykres 27. Zmiana procentowa oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	152
Wykres 28. Zmiana procentowa oceny aktywności choroby przez pacjenta w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	152
Wykres 29. Zmiana procentowa oceny aktywności choroby przez lekarza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	153
Wykres 30. Zmiana procentowa punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	153
Wykres 31. Zmiana procentowa stężenia CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	154
Wykres 32. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	157

Wykres 33. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne).....	162
Wykres 34. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	166
Wykres 35. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	167
Wykres 36. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	167
Wykres 37. Odsetek chorych z VLDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	169
Wykres 38. Odsetek chorych z odpowiedzią DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	174
Wykres 39. Odsetek chorych z remisją DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	174
Wykres 40. Odsetek chorych z mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	177
Wykres 41. Odsetek chorych z mPsARC w 16 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	177
Wykres 42. Zmiana punktacji wskaźnika GRACE w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	179
Wykres 43. Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	185
Wykres 44. Odsetek chorych z BASDAI20 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	185
Wykres 45. Odsetek chorych z BASDAI70 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	186
Wykres 46. Odsetek chorych z BASDAI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	186
Wykres 47. Odsetek chorych z $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	188
Wykres 48. Zmiana punktacji skali PASDAS w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	194
Wykres 49. Odsetek chorych z remisją DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	197

Wykres 50. Odsetek chorych z DAPSA LDA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	197
Wykres 51. Odsetek chorych z LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	198
Wykres 52. Zmiana punktacji wskaźnika DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	199
Wykres 53. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	203
Wykres 54. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	204
Wykres 55. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	204
Wykres 56. Odsetek chorych z IGA 0 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	206
Wykres 57. Odsetek chorych z PASI75 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	211
Wykres 58. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	211
Wykres 59. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	212
Wykres 60. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	212
Wykres 61. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	213
Wykres 62. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> – analiza uwzględniająca korektę EE (populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	213
Wykres 63. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	214
Wykres 64. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	214

Wykres 65. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W).....	215
Wykres 66. Zmiana punktacji wskaźnika PASI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	216
Wykres 67. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	218
Wykres 68. Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> – analiza uwzględniająca korektę EE (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	218
Wykres 69. Odsetek chorych z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	220
Wykres 70. Zmiana punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	221
Wykres 71. Odsetek chorych z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	223
Wykres 72. Zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	225
Wykres 73. Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	227
Wykres 74. Zmiana punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	235
Wykres 75. Zmiana punktacji HAQ-DI w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> – analiza uwzględniająca korektę EE (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	235
Wykres 76. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o $\geq 0,35$ w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	238
Wykres 77. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o $\geq 0,35$ w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	239
Wykres 78. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	239
Wykres 79. Zmiana punktacji oceny bólu przez pacjenta w ramach ACR w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	241

Wykres 80. Zmiana punktacji pytania 21 SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	241
Wykres 81. Zmiana punktacji pytania 21 i 22 SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	242
Wykres 82. Zmiana liczby stawów tkliwych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	242
Wykres 83. Zmiana liczby stawów obrzękniętych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	243
Wykres 84. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (poddani ocenie tych punktów końcowych) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	249
Wykres 85. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (analiza z imputacją danych) – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	249
Wykres 86. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/odpowiedź mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	250
Wykres 87. Odsetek chorych z jakimikolwiek AEs w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	283
Wykres 88. Odsetek chorych z ciężkimi ( <i>serious</i> ) AEs w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	284
Wykres 89. Odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	284
Wykres 90. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	290
Wykres 91. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (GUS 100 Q8W).....	291
Wykres 92. Odsetek chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i gardła w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	291
Wykres 93. Odsetek chorych z zakażeniem górnych dróg oddechowych w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	292
Wykres 94. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu iniekcji w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	292
Wykres 95. Odsetek chorych z myślami samobójczymi w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (GUS 100 Q8W).....	293
Wykres 96. Odsetek chorych z nadciśnieniem w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	293

Wykres 97. Odsetek chorych z nowotworami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	295
Wykres 98. Odsetek chorych z zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	296
Wykres 99. Odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	297
Wykres 100. Przepływ badań w przeglądzie systematycznym prowadzonym na potrzeby oceny efektywności guselkumabu w ramach NMA (diagram PRISMA).....	319
Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim. ....	324
Wykres 102. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia z zaślepieniem; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	366
Wykres 103. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba ocenianych pacjentów; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	395
Wykres 104. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów płci męskiej; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	396
Wykres 105. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wiek; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	397
Wykres 106. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów rasy kaukaskiej; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	398
Wykres 107. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia masa ciała pacjentów; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> , <i>FUTURE 5</i> , <i>Genovese 2007</i> , <i>GO-REVEAL</i> , <i>IMPACT-2</i> , <i>MAXIMISE</i> , <i>Mease 2004</i> , <i>OPAL-BEYOND</i> , <i>OPAL-BROADEN</i> , <i>RAPID-PsA</i> , <i>SELECT-PsA 1</i> , <i>SPIRIT-H2H</i> , <i>SPIRIT-P1</i> , <i>SPIRIT-P2</i> , <i>ULTIMATE</i> .....	399
Wykres 108. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni czas trwania ŁZS; badania <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> , <i>COSMOS</i> , <i>ADEPT</i> , <i>EXCEED</i> , <i>FUTURE 2</i> , <i>FUTURE 3</i> , <i>FUTURE 4</i> ,	

<i>FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	400
Wykres 109. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba obrzękniętych stawów; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	401
Wykres 110. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba tkliwych stawów; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	402
Wykres 111. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wyjściowy wynik PASI; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	403
Wykres 112. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni wyjściowy wynik HAQ-DI; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	404
Wykres 113. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów z BSA > 3%; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	405
Wykres 114. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odsetek pacjentów leczonych przed włączeniem bDMARDs; badania <i>DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS, ADEPT, EXCEED, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, FUTURE 5, Genovese 2007, GO-REVEAL, IMPACT-2, MAXIMISE, Mease 2004, OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, RAPID-PsA, SELECT-PsA 1, SPIRIT-H2H, SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, ULTIMATE</i> .....	413
Wykres 115. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – odpowiedź wg kryteriów <i>American College of Rheumatology (ACR)</i> . .....	465
Wykres 116. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR20 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	470
Wykres 117. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR20) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	471
Wykres 118. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	472



Wykres 119. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	473
Wykres 120. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR50 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	475
Wykres 121. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR50) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	476
Wykres 122. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	477
Wykres 123. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	478
Wykres 124. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR70 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	480
Wykres 125. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR70) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	481
Wykres 126. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	482
Wykres 127. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	483
Wykres 128. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR20. ....	486
Wykres 129. Korzyść względna wystąpienia ACR20, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	488
Wykres 130. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR50. ....	490
Wykres 131. Korzyść względna wystąpienia ACR50, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	492
Wykres 132. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR70. ....	494
Wykres 133. Korzyść względna wystąpienia ACR70, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	496
Wykres 134. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ACR. ....	500
Wykres 135. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa odpowiedzi wg PASI. ....	503
Wykres 136. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI75 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	507
Wykres 137. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI75) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	508
Wykres 138. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	509

Wykres 139. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	510
Wykres 140. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI90 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	512
Wykres 141. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI90) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	513
Wykres 142. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	514
Wykres 143. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	515
Wykres 144. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI100 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	517
Wykres 145. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI100) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	518
Wykres 146. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	519
Wykres 147. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	520
Wykres 148. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI75. ....	523
Wykres 149. Korzyść względna wystąpienia PASI75, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	525
Wykres 150. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI90. ....	527
Wykres 151. Korzyść względna wystąpienia PASI90, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	529
Wykres 152. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI100. ....	531
Wykres 153. Korzyść względna wystąpienia PASI100, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	532
Wykres 154. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie PASI. ....	536
Wykres 155. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według PsARC. ....	539
Wykres 156. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź według PsARC, w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	543
Wykres 157. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	544
Wykres 158. Ogólna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	545

Wykres 159. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	546
Wykres 160. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia odpowiedzi według PsARC. ....	549
Wykres 161. Korzyść względna wystąpienia odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	550
Wykres 162. Udział odchyłeń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	554
Wykres 163. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI. ....	557
Wykres 164. Zestawienie zmiany wyniku skali HAQ-DI w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	561
Wykres 165. Zestawienie wielkości efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	562
Wykres 166. Ogólna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	563
Wykres 167. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	564
Wykres 168. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wskaźnika HAQ-DI. ....	567
Wykres 169. Różnica średnich zmian wyniku HAQ-DI, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	568
Wykres 170. Udział odchyłeń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie jakości życia według wskaźnika HAQ-DI. ....	572
Wykres 171. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim odpowiedzi radiologicznej w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S). ....	575
Wykres 172. Zestawienie zmian wyniku vdH-S w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	578
Wykres 173. Zestawienie wielkości efektu (zmian wyniku skali vdH-S) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	579
Wykres 174. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wyniku skali vdH-S. ....	581
Wykres 175. Różnica średnich zmian wyniku skali vdH-S, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	582
Wykres 176. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ogółem. ....	587
Wykres 177. Zestawienie odsetka pacjentów z AEs w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	591

Wykres 178. Zestawienie ryzyka wystąpienia AEs w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	592
Wykres 179. Ogólna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia AEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	593
Wykres 180. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia AEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	594
Wykres 181. Wynik porównań poszczególnych interwencji – ryzyko względne wystąpienia AEs.....	597
Wykres 182. Ryzyko względne wystąpienia AEs, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	599
Wykres 183. Udział odchyłań resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ryzyka wystąpienia AEs. ....	603
Wykres 184. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs. ....	606
Wykres 185. Zestawienie odsetka pacjentów u których wystąpiły SAEs w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	610
Wykres 186. Zestawienie wielkości efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	611
Wykres 187. Ogólna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	612
Wykres 188. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (ryzyko wystąpienia SAEs) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	613
Wykres 189. Wynik porównań poszczególnych interwencji – ryzyko względne wystąpienia SAEs.....	616
Wykres 190. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	618
Wykres 191. Udział odchyłań resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ryzyka wystąpienia SAEs. ....	622
Wykres 192. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – odpowiedź wg kryteriów <i>American College of Rheumatology (ACR)</i> . ....	671
Wykres 193. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR20 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	677
Wykres 194. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR20) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	678
Wykres 195. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	680
Wykres 196. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR20) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	681

Wykres 197. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR50 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	683
Wykres 198. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR50) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	684
Wykres 199. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	685
Wykres 200. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR50) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	686
Wykres 201. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę ACR70 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	688
Wykres 202. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania ACR70) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	689
Wykres 203. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	690
Wykres 204. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa ACR70) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	691
Wykres 205. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR20. ....	694
Wykres 206. Korzyść względna wystąpienia ACR20, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	696
Wykres 207. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR50. ....	698
Wykres 208. Korzyść względna wystąpienia ACR50, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	700
Wykres 209. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia ACR70. ....	702
Wykres 210. Korzyść względna wystąpienia ACR70, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	704
Wykres 211. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie ACR. ....	708
Wykres 212. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa odpowiedzi wg PASI. ....	711
Wykres 213. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI75 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	716
Wykres 214. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI75) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	717
Wykres 215. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	718
Wykres 216. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI75) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	719

Wykres 217. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI90 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	721
Wykres 218. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI90) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	722
Wykres 219. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	723
Wykres 220. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI90) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	724
Wykres 221. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę PASI100 w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach.....	726
Wykres 222. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania PASI100) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	727
Wykres 223. Ogólna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	728
Wykres 224. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (poprawa PASI100) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	729
Wykres 225. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI75.....	732
Wykres 226. Korzyść względna wystąpienia PASI75, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	733
Wykres 227. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI90.....	735
Wykres 228. Korzyść względna wystąpienia PASI90, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	737
Wykres 229. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia PASI100.....	739
Wykres 230. Korzyść względna wystąpienia PASI100, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	740
Wykres 231. Udział odchyleń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie PASI.....	744
Wykres 232. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według PsARC. ....	747
Wykres 233. Zestawienie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź według PsARC, w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	752
Wykres 234. Zestawienie wielkości efektu (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie.....	753
Wykres 235. Ogólna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	754
Wykres 236. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (odpowiedź według PsARC) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	755

Wykres 237. Wynik porównań poszczególnych interwencji – korzyść względna wystąpienia odpowiedzi według PsARC. ....	758
Wykres 238. Korzyść względna wystąpienia odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	759
Wykres 239. Udział odchyłeń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC. ....	763
Wykres 240. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim – ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI. ....	766
Wykres 241. Zestawienie zmiany wyniku skali HAQ-DI w grupach interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	771
Wykres 242. Zestawienie wielkości efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) w grupie PBO poszczególnych badań wraz z wyróżnieniem średniego efektu w tej grupie. ....	772
Wykres 243. Ogólna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	773
Wykres 244. Indywidualna zależność obserwowanego efektu (zmiana wyniku skali HAQ-DI) danej interwencji vs PBO od wyjściowego efektu w grupie placebo. ....	774
Wykres 245. Wynik porównań poszczególnych interwencji – różnica średnich zmian wskaźnika HAQ-DI. ....	777
Wykres 246. Różnica średnich zmian wyniku HAQ-DI, GUS 100 Q8W vs pozostałe interwencje. ....	778
Wykres 247. Udział odchyłeń resztowych poszczególnych punktów danych w całkowitym odcheleniu resztowym danego modelu, heterogeniczność sieci w ocenie jakości życia według wskaźnika HAQ-DI. ....	782
Wykres 248. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	787
Wykres 249. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	788
Wykres 250. Korzyść względna uzyskania ACR50, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	789
Wykres 251. Korzyść względna uzyskania ACR50, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	790
Wykres 252. Korzyść względna uzyskania ACR70, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	791
Wykres 253. Korzyść względna uzyskania ACR70, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	792
Wykres 254. Korzyść względna uzyskania PASI75, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	793

Wykres 255. Korzyść względna uzyskania PASI75, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	794
Wykres 256. Korzyść względna uzyskania PASI90, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	795
Wykres 257. Korzyść względna uzyskania PASI90, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	796
Wykres 258. Korzyść względna uzyskania PASI100, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	797
Wykres 259. Korzyść względna uzyskania PASI100, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	798
Wykres 260. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	799
Wykres 261. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	800
Wykres 262. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	801
Wykres 263. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	802
Wykres 264. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów losowych ( <i>random</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	803
Wykres 265. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	804
Wykres 266. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	805
Wykres 267. Korzyść względna uzyskania ACR20, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	806
Wykres 268. Korzyść względna uzyskania ACR50, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	807
Wykres 269. Korzyść względna uzyskania ACR50, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	808
Wykres 270. Korzyść względna uzyskania ACR70, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	809
Wykres 271. Korzyść względna uzyskania ACR70, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	810



Wykres 272. Korzyść względna uzyskania PASI75, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	811
Wykres 273. Korzyść względna uzyskania PASI75, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	812
Wykres 274. Korzyść względna uzyskania PASI90, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	813
Wykres 275. Korzyść względna uzyskania PASI90, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	814
Wykres 276. Korzyść względna uzyskania PASI100, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	815
Wykres 277. Korzyść względna uzyskania PASI100, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	816
Wykres 278. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	817
Wykres 279. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	818
Wykres 280. Korzyść względna uzyskania PsARC, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	819
Wykres 281. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	820
Wykres 282. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów losowych ( <i>random</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	821
Wykres 283. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	822
Wykres 284. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	823
Wykres 285. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	824
Wykres 286. Ryzyko względne wystąpienia AEs, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja). ....	825
Wykres 287. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów losowych ( <i>random</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	826
Wykres 288. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ) bez dopasowania względem dodatkowych czynników. ....	827

Wykres 289. Ryzyko względne wystąpienia SAEs, model efektów stałych ( <i>fixed</i> ), z dopasowaniem względem efektu grupy placebo (metaregresja).....	828
Wykres 290. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	829
Wykres 291. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu <i>COSMOS</i> ) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	829
Wykres 292. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	830
Wykres 293. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	830
Wykres 294. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	831
Wykres 295. Odsetek chorych z ACR20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W). ....	831
Wykres 296. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	832
Wykres 297. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (metoda NRI w badaniach <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz analiza uwzględniająca korektę EE w badaniu <i>COSMOS</i> ) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	832
Wykres 298. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	833
Wykres 299. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). ....	833
Wykres 300. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	834

Wykres 301. Odsetek chorych z ACR50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W). .....	834
Wykres 302. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (metoda NRI) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	835
Wykres 303. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. (z wykorzystaniem danych dla 362 [ <i>DISCOVER-1</i> ] i 712 [ <i>DISCOVER-2</i> ] chorych, którzy kontynuowali leczenie po 24 tyg.) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	835
Wykres 304. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	836
Wykres 305. Odsetek chorych z ACR70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	836
Wykres 306. Odsetek chorych z ACR20 w 16. tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	837
Wykres 307. Odsetek chorych z ACR50 w 16. tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	837
Wykres 308. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	838
Wykres 309. Odsetek chorych z ustąpieniem zapalenia palców w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne). .....	838
Wykres 310. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	839
Wykres 311. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	839
Wykres 312. Odsetek chorych z MDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	840
Wykres 313. Odsetek chorych z VLDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	840
Wykres 314. Odsetek chorych z odpowiedzią DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	841

Wykres 315. Odsetek chorych z remisją DAS28-CRP w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	841
Wykres 316. Odsetek chorych z mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	842
Wykres 317. Odsetek chorych z mPsARC w 16 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	842
Wykres 318. Odsetek chorych z BASDAI50 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	843
Wykres 319. Odsetek chorych z BASDAI20 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	843
Wykres 320. Odsetek chorych z BASDAI70 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	844
Wykres 321. Odsetek chorych z BASDAI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	844
Wykres 322. Odsetek chorych z $\geq 2$ -punktową poprawę w skali BASDAI w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	845
Wykres 323. Odsetek chorych z remisją DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	845
Wykres 324. Odsetek chorych z DAPSA LDA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	846
Wykres 325. Odsetek chorych z LDA klinicznej DAPSA w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	846
Wykres 326. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	847
Wykres 327. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	847
Wykres 328. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	848
Wykres 329. Odsetek chorych z IGA 0 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	848
Wykres 330. Odsetek chorych z PASI75 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	849

Wykres 331. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	849
Wykres 332. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	850
Wykres 333. Odsetek chorych z PASI90 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	850
Wykres 334. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	851
Wykres 335. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> – analiza uwzględniająca korektę EE (populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .	851
Wykres 336. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	852
Wykres 337. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	852
Wykres 338. Odsetek chorych z PASI100 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna – analiza uwzględniająca korektę EE, GUS 100 Q8W). .....	853
Wykres 339. Odsetek chorych z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	853
Wykres 340. Odsetek chorych z $\geq 5$ -punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	854
Wykres 341. Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	855
Wykres 342. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o $\geq 0,35$ w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	856
Wykres 343. Odsetek chorych z poprawą punktacji kwestionariusza HAQ-DI o $\geq 0,35$ w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (odpowiednio podgrupa chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W). .....	856

Wykres 344. Odsetek chorych z odpowiedzią łuszczyca wg oceny badacza w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>COSMOS</i> (odpowiednio podgrupa chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF i populacja ogólna, GUS 100 Q8W).....	857
Wykres 345. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (poddani ocenie tych punktów końcowych) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	857
Wykres 346. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/ACR20 w 24 tyg. (analiza z imputacją danych) – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W). .....	858
Wykres 347. Odsetek chorych, u których odnotowano PASI75/odpowieź mPsARC w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (populacje ogólne, GUS 100 Q8W).....	858
Wykres 348. Odsetek chorych z jakimikolwiek AEs w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	859
Wykres 349. Odsetek chorych z ciężkimi ( <i>serious</i> ) AEs w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	859
Wykres 350. Odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	860
Wykres 351. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	860
Wykres 352. Odsetek chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (GUS 100 Q8W). .....	861
Wykres 353. Odsetek chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i gardła w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	861
Wykres 354. Odsetek chorych z zakażeniem górnych dróg oddechowych w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	862
Wykres 355. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu iniekcji w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	862
Wykres 356. Odsetek chorych z myślami samobójczymi w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> (GUS 100 Q8W). .....	863
Wykres 357. Odsetek chorych z nadciśnieniem w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> i <i>DISCOVER-2</i> oraz <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	863
Wykres 358. Odsetek chorych z nowotworami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W). .....	864
Wykres 359. Odsetek chorych z zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>DISCOVER-1</i> , <i>DISCOVER-2</i> i <i>COSMOS</i> (GUS 100 Q8W).....	864

---

Wykres 360. Odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami w 24 tyg. – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *DISCOVER-1*, *DISCOVER-2* i *COSMOS* (GUS 100 Q8W)..... 865

## Piśmiennictwo

- Antoni 2005 (IMPACT-2)** Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-1157. doi:10.1136/ard.2004.032268
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Tremfya 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Tremfya (guselkumab) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby. Aestimo, Kraków 2022
- Baraliakos 2021 (MAXIMISE)** Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582-590. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218808
- Boehncke 2021** Boehncke WH, Brembilla NC, Nissen MJ. Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(1):5-13
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? *Forum Dermatologicum* 2016;2(1):6-11
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Bruce 2003** Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20. Published 2003 Jun 9. doi:10.1186/1477-7525-1-20
- Cella 2005** Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811-819.
- Chandran 2007** Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-939. doi:10.1136/ard.2006.065763
- Chandran 2020 (SPIRIT-P1)** Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):2774-2784. doi: 10.1093/rheumatology/kez684
- ChPL Tremfya 2022** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>  
Data ostatniego dostępu: 10.03.2022 r.
- Coates 2010** Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):965-9. doi: 10.1002/acr.20155
- Coates 2017 (SPIRIT-P1)** Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open*. 2017;3(2):e000567. doi:10.1136/rmdopen-2017-000567
- Coates 2018 (FUTURE 2)** Coates LC, Mease PJ, Gossec L, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(10):1529-1535. doi:10.1002/acr.23537



- Coates 2018a (FUTURE 2)** Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):272. doi:10.1186/s13075-018-1773-y
- Coates 2020 (+ poster do niego)** Coates L, Ritchlin C, Gossec L, Helliwell P, Rahman P, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Karyekar C, Shawi M, Noël W, Jiang Y, Sheng S, Agarwal P, Mease P. Guselkumab Provides Domain-Specific and Comprehensive Efficacy as Assessed Using Composite Endpoints in Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/>. Accessed October 22, 2021
- Coates 2020a (FUTURE 2)** Coates LC, Nash P, Kvien TK, et al. Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2020;50(4):709-718. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.03.015
- Coates 2021** Coates LC, Ritchlin CT, Helliwell PS, et al. Efficacy of guselkumab using composite endpoints in patients with active psoriatic arthritis: Domain-specific efficacy from DISCOVER-1 and DISCOVER-2 phase 3 trials. *J AM ACAD DERMATOL AB127, SEPTEMBER 2021, 27038.*
- Coates 2021a** Coates L, Ritchlin C, Gossec L, Helliwell P, Rahman P, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Karyekar C, Shawi M, Noel W, Jiang Y, Sheng S, Wang Y, Mease P. Guselkumab Provides Sustained Domain-Specific and Comprehensive Efficacy as Assessed Using Composite Endpoints in Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-provides-sustained-domain-specific-and-comprehensive-efficacy-as-assessed-using-composite-endpoints-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/>. Accessed October 20, 2021.
- Coates 2021b** Coates LC, Ritchlin CT, Gossec L, et al. Guselkumab provides sustained domain-specific and comprehensive efficacy as assessed using composite endpoints in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 781, POS1024.
- Coates 2021c (COSMOS)** Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, Shawi M, Noël W, Schett G, McInnes IB. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis* 2021.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Curtis 2020** Curtis J, McInnes I, Rahman P, et al. Guselkumab improved work productivity and daily activity in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1671, AB0756.
- Curtis 2020a** Curtis J, McInnes I, Rahman P, Tillett W, Mease P, Kollmeier A, Hsia E, Zhou B, Agarwal P, Peterson S, Han C. Guselkumab Improved Work Productivity and Daily Activity in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-improved-work-productivity-and-daily-activity-in-patients-with-psoriatic-arthritis-results-from-a-phase-3-trial/>. Accessed October 22, 2021.
- Curtis 2021** Curtis J, McInnes I, Peterson S, et al. Guselkumab provides sustained improvements in work productivity and non-work activity in patients with psoriatic arthritis: results through 1 year of a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 782, POS1026.
- Curtis 2021a** Curtis J, McInnes I, Gladman DD, et al. Clinical characteristics & outcomes associate with work productivity in bio-naïve patients with active psoriatic arthritis through week 24 of the discover-2 study. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 316, POS0200.

**(+ poster do niego)**

- Curtis 2021b (+ poster do niego)** Curtis J, McInnes I, Gladman DD, et al. Patient characteristics & clinical features associate with health-related quality of life in bio-naïve patients with active psoriatic arthritis through week 24 of the DISCOVER-2 study. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 784, POS1028.
- D'Agostino 2021 (ULTIMATE)** D'Agostino MA, Schett G, Lopez-Rdz A, Senolt L, Fazekas K et al. Response to Secukinumab on Synovitis using Power Doppler Ultrasound in Psoriatic Arthritis: 12-week Results from a Phase III Study, ULTIMATE. *Rheumatology 2021 (Oxford, England)*
- Deodhar 2018** Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018 06 02; 391(10136):2213-2224.
- Deodhar 2020 (DISCOVER-1)** Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125. doi:10.1016/S0140-6736(20)30265-8
- Deodhar 2020a (+ poster do niego)** Deodhar A, Mease P, Boehncke W, Tesser J, Schiopu E, Chakravarty S, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Shawi M, Jiang Y, Sheng S, Agarwal P, Merola J, McInnes I, Ritchlin C. Guselkumab Efficacy in Adult Patients with Active Psoriatic Arthritis by Baseline Demographic and Disease Characteristics: Pooled Results of Two Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-efficacy-in-adult-patients-with-active-psoriatic-arthritis-by-baseline-demographic-and-disease-characteristics-pooled-results-of-two-phase-3-randomized-placebo-controlled-studies/>. Accessed October 22, 2021.
- Dias 2011** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011
- Dias 2011a** Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment.
- Dias 2011b** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G et al. NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2011
- Dutz 2020** Dutz J, Merola J, Han C, Kollmeier A, Zhou B, Agarwal P, Yang Y, Shawi M, Deodhar A. Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Guselkumab Achieved Psoriasis-Related Symptom-Free State and Had No Skin Condition Impact on Their Health Related Quality of Life [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/patients-with-psoriatic-arthritis-treated-with-guselkumab-achieved-psoriasis-related-symptom-free-state-and-had-no-skin-condition-impact-on-their-health-related-quality-of-life/>. Accessed October 22, 2021.
- EMA 2022** Human medicine European public assessment report (EPAR): Tremfya (updated) guselkumab, Psoriasis, Date of authorisation: 10/11/2017, Additional monitoring, Revision: 7, Authorised, Last updated: 09/03/2022  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- EPAR 2020** EMA. Tremfya. Extension of indication variation assessment report. 2020. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- FDA 2020** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TREMFYA® (guselkumab) injection, for subcutaneous use 13.07.2020. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- FDA 2022** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).  
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- Felson 1995** Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
- Felson 1998** Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1564-70. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M
- Finlay 1994** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
- Fransen 2005** Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S93-9
- Genovese 2007** Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ et al. (2007) Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of rheumatology* 2007;34 (5): 1040-1050.
- Gladman 2007 (ADEPT)** Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476-488. doi:10.1002/art.22379
- Gladman 2014 (RAPID-PsA)** Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of a Phase III, Multicenter Study. *Arthritis Care & Research.* 2014;66(7):1085-1092. doi:10.1002/acr.22256
- Gladman 2017 (OPAL-BEYOND)** Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-1536. doi:10.1056/NEJMoa1615977
- Gottlieb 2018 (SPIRIT-P1)** Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology.* 2018;57(10):1777-1788. doi:10.1093/rheumatology/key161
- Gottlieb 2020** Gottlieb AB, Mease PJ, Merola JF, et al. Effects of guselkumab on articular components of American College of Rheumatology score and skin responses in patients with active psoriatic arthritis: Results from the phase 3 DISCOVER-2 study. *J AM ACAD DERMATOL* AB145, DECEMBER 2020, 15281.

- Gottlieb 2020a** Gottlieb AB, Mease PJ, Rahman P, et al. Effects of guselkumab on musculoskeletal features in patients with active psoriatic arthritis by baseline skin disease: Results from the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *J AM ACAD DERMATOL* AB36, DECEMBER 2020, 15325.
- Gottlieb 2021** Gottlieb AB, Merola JF, Armstrong AW, et al. Efficacy of guselkumab (GUS) on axial-related endpoints in patients with active psoriatic arthritis (PsA) with imaging-confirmed sacroiliitis: Results through week 52 from DISCOVER-1 and DISCOVER-2. *J AM ACAD DERMATOL* AB39, SEPTEMBER 2021, 27851.
- Gottlieb 2021a (EXCEED)** Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *British Journal of Dermatology* 2021
- HealthMeasures 2021** HealthMeasures. Dostępne online pod adresem: <https://www.healthmeasures.net/index.php>  
Data ostatniego dostępu : 02.03.2022 r.
- Healy 2007** Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1302-6. Epub 2007 Feb 15.
- Helliwell 2013** Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, McHugh N, Mease PJ, Strand V, Waxman R, Azevedo VF, Beltran Ostos A, Carneiro S, Cauli A, Espinoza LR, Flynn JA, Hassan N, Healy P, Kerzberg EM, Lee YJ, Lubrano E, Marchesoni A, Marzo-Ortega H, Porru G, Moreta EG, Nash P, Raffayova H, Ranza R, Raychaudhuri SP, Roussou E, Scarpa R, Song YW, Soriano ER, Tak PP, Ujfalussy I, de Vlam K, Walsh JA. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):986-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201341
- Helliwell 2014** Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol.* 2014 Jun;41(6):1212-7. doi: 10.3899/jrheum.140172
- Helliwell 2018 (OPAL-BEY-OND)** Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, Nash P, Soriano ER et al. (2018) Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20(1):242
- Helliwell 2020** Helliwell P, Gladman DD, Poddubnyy D, et al. Efficacy of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of il-23, on endpoints related to axial involvement in patients with active PsA with imaging-confirmed sacroiliitis: week-24 results from two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 36, OP0054.
- Helliwell 2020a** Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, Xu S, Wang Y, Hsia EC, Gladman DD, Ritchlin CT. Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase II Trial. *Arthritis care & research* 2020; 72(11):1579-1588
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Janssen 2019** Janssen A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active

Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF $\alpha$  Agent(s) - DISCOVER-1. 2019; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178765/>.

- Janssen 2019a** Janssen A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - DISCOVER 2. 2019; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)302634/fulltext#:~:text=DISCOVER%2D2%20is%20a%20randomised,%5D%2C%20apremilast%2C%20or%20non%2D](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)302634/fulltext#:~:text=DISCOVER%2D2%20is%20a%20randomised,%5D%2C%20apremilast%2C%20or%20non%2D).
- Janssen 2021** Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup>) for Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Network Meta-analyses Global NMA Technical Report, July 9th 2021
- Janssen 2022** Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup>) for PsA Global SLR Summary Poland, March 3<sup>rd</sup> 2022
- Janssen 2022a** Guselkumab for PsA NMA. Poland NMA Results based on December 2021 SLR Update (Including COSMOS). February 18, 2022.
- Kavanaugh 2006 (IMPACT-2)** Kavanaugh A. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):471-477. doi:10.1136/ard.2005.040196
- Kavanaugh 2007 (IMPACT-2)** Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(4):498-505. doi:10.1136/ard.2006.058339
- Kavanaugh 2009 (GO-REVEAL)** Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-986. doi:10.1002/art.24403
- Kavanaugh 2012 (GO-REVEAL)** Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64 (8): 2504-2517.
- Kavanaugh 2013 (GO-REVEAL)** Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, et al. Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(10):1666-1673. doi:10.1002/acr.22044
- Kavanaugh 2016 (FUTURE 2)** Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713-1717. doi:10.3899/jrheum.160275
- Kavanaugh 2016a (GO-REVEAL)** Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(2):267-274. doi:10.1002/acr.22576
- Kavanaugh 2019 (SPIRIT-P2)** Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Adams DH, Benichou O. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clinical and Experimental Rheumatology*. Published online 2019:9.
- Kavanaugh 2021** Kavanaugh A, Liu Y, Rahman P, Mease P, Gossec L, Xu X, Hsia E, Shawi M, Han C, Neuhold M, Deodhar A. Guselkumab (TREMIFYA<sup>®</sup>) Improves Anemia in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results from Two Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-tremfya-improves->

- anemia-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-results-from-two-phase-3-randomized-controlled-clinical-trials/
- Kerschbaumer 2020** Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, van der Heijde D, Baraliakos X, Falzon L, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):778-786
- Khilji 2002** Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in dermatology life quality index scores. *Br J Dermatol.* 2002;147(suppl 62): 25-54
- Kivitz 2019 (FUTURE 4)** Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):393-407. doi:10.1007/s40744-019-0163-5
- Landewe 2019 (ADEPT)** Landewé R, Ritchlin CT, Aletaha D, et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology.* 2019;58(6):1025-1033. doi:10.1093/rheumatology/key417
- Leu 2019 (GO-REVEAL)** Leu JH, Adedokun OJ, Gargano C, Hsia EC, Xu Z, Shankar G. Immunogenicity of golimumab and its clinical relevance in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2019;58(3):441-446. doi:10.1093/rheumatology/key309
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Oct;21(5):827-40. doi: 10.1016/j.berh.2007.05.004
- Lu 2019** Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3):381-388
- McGonagle 2021 (DISCOVER-1 & 2)** McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology.* 2021;60(11):5337-5350. doi:10.1093/rheumatology/keab285
- McInnes 2015 (FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2015;386(9999):1137-1146. doi:10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- McInnes 2017 (FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology.* 2017;56(11):1993-2003. doi:10.1093/rheumatology/kex301
- McInnes 2018 (FUTURE 2)** McInnes IB, Mease PJ, Schett G, Kirkham B, Strand V et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):113. doi:10.1186/s13075-018-1610-3
- McInnes 2020 (EXCEED)** McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet.* 2020;395(10235):1496-1505. doi:10.1016/S0140-6736(20)30564-X
- McInnes 2021 (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):604-616. doi:10.1002/art.41553

- McInnes 2021a (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010.
- McInnes 2021b** McInnes I, Rahman P, Gottlieb A, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, Sheng S, Jiang Y, Shawi M, Chakravarty S, van der Heijde D, Mease P. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-guselkumab-a-monoclonal-antibody-specific-to-the-p19-subunit-of-interleukin-23-through-2-years-results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-cond/>. Accessed October 20, 2021.
- McInnes 2021c (SELECT-PsA 1)** McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, Jeka S, Pacheco-Tena C, Wang X, Chen L, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *New England journal of medicine* 2021; 384(13):1227-1239
- Mease 2000** Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Bürge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9227):385-90.
- Mease 2004** Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(7):2264-2272. doi:10.1002/art.20335
- Mease 2005 (ADEPT)** Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-3289. doi:10.1002/art.21306
- Mease 2009 (ADEPT)** Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
- Mease 2010 (Mease 2004)** Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported Outcomes in a Randomized Trial of Etanercept in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1221-1227. doi:10.3899/jrheum.091093
- Mease 2011a** Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577
- Mease 2011b** Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2461-2465. doi:10.3899/jrheum.110546
- Mease 2013 (ADEPT)** Mease PJ, Heckaman M, Kary S, Kupper H. Application and Modifications of Minimal Disease Activity Measures for Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab: Subanalyses of ADEPT. *J Rheumatol.* 2013;40(5):647-652. doi:10.3899/jrheum.120970

- Mease 2014 (RAPID-PsA)** Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203696
- Mease 2015 (RAPID-PsA)** Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open.* 2015;1(1):e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119
- Mease 2017 (OPAL-BRO-ADEN)** Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-1550. doi:10.1056/NEJMoa1615975
- Mease 2017a (SPIRIT-P1)** Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209709
- Mease 2018 (FUTURE 5)** Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* Published online March 17, 2018:annrheumdis-2017-212687. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212687
- Mease 2020 (DISCOVER-2)** Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;395(10230):1126-1136. doi:10.1016/S0140-6736(20)30263-4
- Mease 2020a** Mease P, Helliwell P, Gladman D, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty S, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Shawi M, Karyekar C, Sweet K, Deodhar A, van der Heijde D. Efficacy of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19 Subunit of IL-23, on Axial-Related Endpoints in Patients with Active PsA with Imaging-Confirmed Sacroiliitis: Week-52 Results from Two Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-guselkumab-a-monoclonal-antibody-that-specifically-binds-to-the-p19-subunit-of-il-23-on-axial-related-endpoints-in-patients-with-active-psa-with-imaging-confirmed-sacroiliitis-week-52-r/>. Accessed October 22, 2021.
- Mease 2020b (SPIRIT-H2H)** Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):123-131. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215386
- Mease 2020c** Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, Gottlieb A, Xu XL, Xu S, Hsia EC, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD open* 2020; 6(2)
- Mease 2021 (DISCOVER-1 & 2)** Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *The Lancet Rheumatology.* 2021;3(10):e715-e723. doi:10.1016/S2665-9913(21)00105-3
- Mease 2021a (+ poster do niego)** Mease P, Helliwell P, Gladman D, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty S, Kollmeier A, Xu X, Sheng S, Xu S, Shawi M, van der Heijde D, Deodhar A. Effect of Guselkumab (TREMIFYA®), a Selective IL-23p19 Inhibitor, on Axial-Related Endpoints in Patients with Active PsA: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Through 2 Years [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-guselkumab-tremfya-a-selective-il-23p19-inhibitor-on-axial-related-endpoints-in-patients-with-active-psa->



- results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-study/. Accessed October 20, 2021.
- Mease 2021b** Mease P, Gottlieb A, McInnes I, Rahman P, Kollmeier A, Xu X, Jiang Y, Sheng S, Shawi M, Chakravarty S, Lavie F, van der Heijde D. Low Rates of Radiographic Progression with 2 Years of Guselkumab (TREMFA<sup>®</sup>), a Selective Inhibitor of the Interleukin-23p19 Subunit: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/low-rates-of-radiographic-progression-with-2-years-of-guselkumab-tremfya-a-selective-inhibitor-of-the-interleukin-23p19-subunit-results-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-cont/>. Accessed October 20, 2021.
- Mease 2021c** Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, Chakravarty SD, Parackal A, Karyekar CS, Nair S, Boehncke WH, Ritchlin C. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(5):2109-2121
- Mease 2021d (FUTURE 5)** Mease PJ, Landewé R, Rahman P, et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the FUTURE 5 study. *RMD Open.* 2021;7(2):e001600. doi:10.1136/rmdopen-2021-001600
- Merola 2020 (OPAL-BEY-OND)** Merola JF, Papp KA, Nash P, Gratacos J, Boehncke WH et al. (2020) Tofacitinib in psoriatic arthritis patients: skin signs and symptoms and health-related quality of life from two randomized phase 3 studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; 34(12):2809-2820
- Migliore 2021** Migliore A, Gigliucci G, Birra D, Saporito R, Cicerchia L, Massafra U, Integlia D, Cassol M. Biologics for psoriatic arthritis: Network meta-analysis in review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021; 25(18):5755-5765
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Mumtaz 2011** Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):716]. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272-277. doi:10.1136/ard.2010.129379
- MZ 08/01/2021** 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
- Nash 2017 (SPIRIT-P2)** Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389(10086):2317-2327. doi:10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Nash 2018 (FUTURE 3)** Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):47. doi:10.1186/s13075-018-1551-x
- Nash 2018a (SPIRIT-P2)** Nash P, Behrens F, Orbai AM, et al. Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open.* 2018;4(2):e000692. doi:10.1136/rmdopen-2018-000692

- Nash 2021 (+ poster do niego)** Nash P, Tam L, Tsai W, Leung Y, Furtner D, Sheng S, Wang Y, Shawi M, Kollmeier A, Sherlock J, Cua D. Guselkumab (TREMIFYA®) Provides Consistent and Durable Pain Improvement in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results of 2 Phase 3, Randomized, Controlled Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-tremfya-provides-consistent-and-durable-pain-improvement-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-results-of-2-phase-3-randomized-controlled-clinical-trials/>. Accessed October 20, 2021.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template. Last updated: 01 April 2017. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence>. Data ostatniego dostępu: 18.11.2021 r.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Orbai 2020** Orbai AM, Coates LC, Deodhar A, et al. Guselkumab-treated patients achieved clinically meaningful improvement in systemic symptoms as measured with promis instrument: results from phase-3 psoriatic arthritis trial DISCOVER 1. *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1704, AB0813.
- Orbai 2021a (SPIRIT-P2)** Orbai AM, Gratacos J, Turkiewicz A, Hall S, Dokoupilova E et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: 3-Year Follow-Up (SPIRIT-P2). *Rheumatology and therapy* 2021;8(1):199-217
- Orbai 2021** Orbai A, Coates L, Deodhar A, Helliwell P, Ritchlin C, Kollmeier A, Hsia E, Xu X, Sheng S, Jiang Y, Liu Y, Han C. Guselkumab-Treated Patients with Psoriatic Arthritis Achieved Clinically Meaningful Improvements in General Health Outcomes Measured with PROMIS-29 Through 52 Weeks: Results from the Phase 3 DISCOVER-1 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-treated-patients-with-psoriatic-arthritis-achieved-clinically-meaningful-improvements-in-general-health-outcomes-measured-with-promis-29-through-52-weeks-results-from-the-phase-3-discover/>. Accessed October 20, 2021.
- PRAC 2018** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 9-12 July 2018. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-9-12-july-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-9-12-july-2018_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2018a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes PRAC meeting on 11-14 June 2018. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes PRAC meeting on 31 August – 3 September 2020. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 27-30 September 2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-27-30-september-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-27-30-september-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.

- PRAC 2021a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 8-11 February 2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-february-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-february-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2021b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 7-10 June 2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-june-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-june-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2021c** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 30 August – 2 September 2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-30-august-2-september-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2021d** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 25-28 October 2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-25-28-october-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-25-28-october-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2022** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 10-13 January 2022. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-10-13-january-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-10-13-january-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2022a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- PRAC 2022b** List of medicines under additional monitoring. Last updated: 24/02/2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- Rahman 2021 (DISCOVER-1 & 2)** Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response—results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):190. doi:10.1186/s13075-021-02554-3
- Rahman 2021a** Rahman P, Helliwell PS, Deodhar A, et al. Impact of guselkumab on fatigue and mediation analysis of independent treatment effect of guselkumab on fatigue in patients with active psoriatic arthritis: Results from DISCOVER-1&2. *J AM ACAD DERMATOL* AB153, SEPTEMBER 2021, 27594.
- Rahman 2021b (+ poster do niego)** Rahman P, McInnes I, Deodhar A, Schett G, Mease P, Shawi M, Cua D, Sherlock J, Kollmeier A, Xu X, Jiang Y, Sheng S, Ritchlin C, McGonagle D. Guselkumab (TREMIFYA®) Maintains Resolution of Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results Through 2 Years from a Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-tremfya-maintains-resolution-of-dactylitis-and-enthesitis-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-results-through-2-years-from-a-phase-3-study/>. Accessed October 20, 2021.
- Rahman 2021c** Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, Kafka S, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Shawi M, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Ramachandran P, Zhuang Y, McInnes

- (DISCOVER-1 & 2)** IB. Pooled Safety Results Through 1 Year of 2 Phase III Trials of Guselkumab in Patients With Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2021; 48(12):1815-1823
- Ritchlin 2021** Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF $\alpha$  inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7(1):e001457. doi:10.1136/rmdopen-2020-001457
- (DISCOVER-1)** Ritchlin CT, Deodhar A, Boehncke W-H, et al. Guselkumab (GUS) efficacy in TNF-inhibitor-experienced and TNF-inhibitor-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): Results of a phase 3, randomized, controlled study. *J AM ACAD DERMATOL* AB163, SEPTEMBER 2021, 27847.
- Ritchlin 2021b** C. T. Ritchlin<sup>1</sup>, P. J. Mease<sup>2</sup>, W. H. Boehncke<sup>3</sup>, J. Tesser<sup>4</sup>, E. Schiopu<sup>5</sup>, S. D. Chakravarty<sup>6,7</sup>, A. Kollmeier<sup>8</sup>, E. C. Hsia<sup>8,9</sup>, X. L. Xu<sup>8</sup>, M. Shawi<sup>10</sup>, Y. Jiang<sup>11</sup>, S. Sheng<sup>11</sup>, J. F. Merola<sup>12</sup>, I. McInnes<sup>13</sup>, A. Deodhar<sup>14</sup>. Sustained guselkumab response in patients with active psoriatic arthritis regardless of baseline demographic and disease characteristics: pooled results through week 52 of two phase 3, randomized, placebo-controlled studies. B0526 (2021). *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 1291
- Robinson 2011** Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):369-75. doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.022.
- Sawant 2021** Sawant O, Khan T. Management of psoriatic arthritis: An overview of synthetic, recombinant dna, monoclonal antibody and nature-derived agents. *Int J Pharm Sci Res* 2021; 12(6):3090-3103
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sieper 2009** Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis in international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68;ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
- Smolen 2020 (SPIRIT-H2H)** Smolen JS, Sebba A, Ruderman EM, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab with or Without Methotrexate in Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from SPIRIT-H2H Study. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):1021-1035. doi:10.1007/s40744-020-00250-3
- Song 2021** Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(6):433-441
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Strand 2019 (OPAL-BROADEN-ADEN)** Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi:10.1136/rmdopen-2018-000806

- Strand 2021** Strand V, Mease PJ, Soriano ER, Kishimoto M, Salvarani C, Saffore CD, Zueger P, McDearmon-Blondell E, Kato K, Gladman DD. Improvement in Patient-Reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab: Results from SELECT-PsA 1. *Rheumatol Ther* 2021
- Tillett 2019 (SPIRIT-P1)** Tillett W, Lin CY, Zbrozek A, Sprabery AT, Birt J. A Threshold of Meaning for Work Disability Improvement in Psoriatic Arthritis Measured by the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):379-391. doi:10.1007/s40744-019-0155-5
- Tillett 2020 (SPIRIT-P1)** Tillett W, Lin CY, Trevelin Sprabery A, Birt JA, Kavanaugh A. Clinically meaningful improvement in work productivity loss in active psoriatic arthritis: post-hoc analysis of SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 trials. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 (6): 1227-1230
- Turska 2009** Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farm Pol*, 2009, 65(8): 572-580
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>  
Data ostatniego dostępu: 19.10.2021 r.
- van der Heijde 2005** van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii61-ii64. doi:10.1136/ard.2004.030809
- van der Heijde 2007 (IMPACT-2)** van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2698-2707. doi:10.1002/art.22805
- van der Heijde 2014 (RAPID-PsA)** van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):233-237. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203697
- van der Heijde 2018 (RAPID-PsA)** van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000582. doi:10.1136/rmdopen-2017-000582
- van der Heijde 2018a (SPIRIT-P1)** van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367-377. doi:10.3899/jrheum.170429
- van der Heijde 2020 (FUTURE 5)** van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM, et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology*. 2020;59(6):1325-1334. doi:10.1093/rheumatology/kez420
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2022 r.
- Walsh 2018 (RAPID-PsA)** Walsh JA, Gottlieb AB, Hoepken B, Nurminen T, Mease PJ. Efficacy of certolizumab pegol with and without concomitant use of disease-modifying anti-rheumatic drugs over 4 years in psoriatic arthritis patients: results from the RAPID-PsA randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3285-3296. doi:10.1007/s10067-018-4227-7
- Wells 2009** Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism

response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459

- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- Yang 2021** Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22(2):173-192
- Zochling 2006** Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442-452
- Zochling 2011** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-S58. doi:10.1002/acr.20575