



IGNORANTIA NOCET

# Otezla<sup>®</sup> (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Celgene Europe Ltd

Warszawa, 23 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 9 września 2016 r. analiza kliniczna została uzupełniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 maja 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis rekomendacji i wytycznych;</li> <li>⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis rekomendacji i wytycznych;</li> <li>⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Celgene Europe Ltd, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>23</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>23</b>
<b>3 Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) .....</b>	<b>25</b>
3.1 Populacja docelowa .....	25
3.2 Definicja i klasyfikacja .....	26
3.3 Epidemiologia .....	27
3.4 Etiologia i czynniki ryzyka.....	28
3.5 Patomechanizm .....	29
3.6 Objawy.....	30
3.7 Rozpoznanie .....	31
3.8 Rokowanie i czynniki rokownicze .....	32
3.9 Leczenie i sposób finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ŁZS w Polsce .....	33
3.9.1 Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce ....	34
3.9.2 Rekomendacje finansowe .....	45
<b>4 Interwencja – apremilast .....</b>	<b>55</b>
<b>5 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>56</b>
5.1 Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym .....	59
<b>6 Przegląd systematyczny .....</b>	<b>63</b>

---

---

6.1	Źródła danych .....	63
6.2	Selekcja odnalezionych badań.....	64
6.3	I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	64
6.3.1	Strategia wyszukiwania .....	64
6.3.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	65
6.3.3	Badania włączone .....	65
6.4	II etap przeglądu – badania pierwotne.....	68
6.4.1	Strategia wyszukiwania .....	68
6.4.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	69
6.4.3	Badania włączone .....	70
6.5	III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa.....	73
6.5.1	Strategia wyszukiwania .....	74
6.5.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75
6.5.3	Badania włączone .....	76
6.6	Ocena jakości badań.....	78
6.7	Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	79
6.7.1	Metodyka metaanalizy sieciowej .....	83
6.8	Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	85
6.10	Włączone badania pierwotne dla apremilastu .....	87
6.10.1	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	87
6.10.2	Punkty końcowe .....	92

---

---

6.10.3 Ocena w skali GRADE .....	111
6.10.4 Ocena homogeniczności .....	112
6.11 Badania pierwotne włączone do metaanalizy sieciowej .....	119
6.11.1 Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności .....	119
6.11.2 Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Rodgers 2011</i> .....	119
6.11.3 Punkty końcowe .....	121
6.12 Ocena skuteczności apremilastu względem placebo – chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi .....	129
6.12.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	130
6.12.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....	136
6.12.3 Odpowiedź PASI .....	138
6.12.4 Jakość życia .....	140
6.13 Ocena skuteczności apremilastu względem placebo – populacja ogółem oraz pozostałe podgrupy chorych .....	144
6.13.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	145
6.13.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR .....	160
6.13.3 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....	165
6.13.4 Odpowiedź PASI .....	169
6.13.5 Jakość życia .....	178
6.13.6 Aktywność choroby .....	192
6.13.7 Nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS .....	212
6.13.8 Obrzęknięte i tkliwe stawy .....	216

---

---

6.13.9 Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES i stopnia ciężkości zapalenia palców .....	222
6.13.10 Skala FACIT (zmęczenie).....	244
6.14 Ocena bezpieczeństwa apremilastu względem placebo – populacja ogółem .....	249
6.14.1 Zgony.....	249
6.14.2 Zdarzenia niepożądane ogółem .....	253
6.14.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	258
6.14.4 Zdarzenia niepożądane .....	301
6.15 Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej – ocena skuteczności ...	319
6.15.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	319
6.15.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....	321
6.15.3 Odpowiedź PASI .....	321
6.15.4 HAQ-DI .....	323
6.15.5 HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC .....	324
6.16 Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej – ocena bezpieczeństwa	325
6.16.1 Zdarzenia niepożądane ogółem .....	325
6.16.3 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	326
6.17 Wyniki metaanalizy sieciowej – ocena skuteczności .....	327
6.17.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	327
6.17.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC .....	329
6.17.3 Odpowiedź PASI .....	330
6.17.4 HAQ-DI .....	332

---

---

6.17.6	HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC .....	333
6.18	Wyniki metaanalizy sieciowej – ocena bezpieczeństwa.....	334
6.18.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	334
6.18.2	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	335
6.20	Zestawienie profili bezpieczeństwa apremilastu i leków biologicznych na podstawie ChPL.....	337
6.21	Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	354
6.22	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	357
6.22.1	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	357
6.22.2	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie opublikowanym na stronie FDA .....	360
6.22.3	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	360
<b>7</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>362</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>363</b>
<b>9</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>372</b>
<b>10</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>378</b>
10.1	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	378
10.2	Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	380
10.2.1	Etap I i II.....	380
10.2.2	Etap III .....	380
10.3	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	381
10.4	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	382

---

---

10.5	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych dla apremilastu .....	389
10.5.1	Badanie <i>PALACE 1</i> .....	389
10.5.2	Badanie <i>PALACE 2</i> .....	394
10.5.3	Badanie <i>PALACE 3</i> .....	396
10.6	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do NMA .....	400
10.7	Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania apremilastu względem placebo .....	406
10.7.1	Ocena skuteczności – chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi .....	406
10.7.2	Ocena skuteczności – populacja ogółem i pozostałe podgrupy chorych .....	406
10.7.3	Ocena bezpieczeństwa – populacja ogółem .....	419
10.8	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	429
10.9	Skale oceny jakości badań .....	432
10.10	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	435
<b>11</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>438</b>
<b>12</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>452</b>
<b>13</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>459</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALAT	aminotransferaza alaninowa
anty-TNF-α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APR	apremilast
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BHPR	ang. <i>British Health Professionals in Rheumatology</i> – Komitet Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BSR	ang. <i>The British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
cAMP	ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> – cykliczny fosforan adenozyliny
CASPAR	ang. <i>CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji ŁZS
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DAS-28	ang. <i>28-joint Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby (ocena 28 stawów)

Skrót	Rozwinięcie
DGN	dolna granica normy
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena zmęczenie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FE	ang. <i>fixed effect</i> – model z wykorzystaniem efektów stałych
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
GSK	glikokortykosteroidy
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	interleukina
INF	infliksymab
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score</i> – wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica

Skrót	Rozwinięcie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NHS PMAPC	ang. <i>National Health Service Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – Narodowa Służba Zdrowia - komitet ds. Zdrowia w hrabstwie Merseyside
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRS	ang. <i>numeric rating scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> – oksfordzka grupa robocza
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RTG	badania rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36 (PF i PCS)	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey (Physical Functioning domain, Physical Composite Score)</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja – domena funkcjonowania fizycznego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Otezla® (apremilast, APR) stosowanego w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi należy wykonać analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniając wnioskowane usytuowanie apremilastu w schemacie terapeutycznym (po lekach modyfikujących przebieg choroby a przed terapią biologiczną) oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na łuszczykowe zapalenie stawów, brak jest obecnie refundowanego komparatora dla apremilastu. Ze względu na fakt, iż apremilast będzie stanowił nową, dodatkową opcję terapeutyczną a nie zastępował aktualnie stosowane w praktyce klinicznej leki, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych, tj. aktualnej i nowiej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu. Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji oceniono na podstawie porównania z placebo, stanowiącego najlepszą możliwą referencję umożliwiającą wyczerpującą ocenę kliniczną leku.

Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono porównanie z lekami biologicznymi, stosowanymi w Programie lekowym dotyczącym leczenia ŁZS, tj. adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF) oraz golimumabem (GOL).

### **METODYKA**

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych i rekomendacji określono praktykę kliniczną leczenia chorych na aktywne łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), u których wystąpiła

---

niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla leku Otezla® oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### **WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), zgodnie z którymi w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Aktualnie w Polsce w leczeniu chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh istnieją zarówno refundowane, jak i nier refundowane opcje terapeutyczne, jednak żadna z nich nie stanowi komparatora dla apremilastu, ponieważ celem wprowadzenia go do praktyki klinicznej nie jest zastąpienie żadnej z nich, a uzupełnienie obecnej ścieżki terapeutycznej o dodatkową opcję leczniczą. Apremilast, będący inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4), jest lekiem innowacyjnym, którego mechanizm działania ukierunkowany jest nie na pojedynczy czynnik zapalny (jak to ma miejsce w przypadku leków biologicznych), a na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10.

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., leki biologiczne potraktowano w analizie jako komparator dla apremilastu, co nie zmienia podejścia do przeprowadzenia analizy, zgodnie z którym wnioskowanym miejscem stosowania apremilastu w schemacie terapeutycznym jest moment przed rozpoczęciem leczenia biologicznego.

W celu wykazania korzyści ze stosowania apremilastu jako dodatkowej opcji w ścieżce terapeutycznej, umiejscowionej przed rozpoczęciem terapii lekami biologicznymi, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych, tj.:

- ⊗ aktualnej: LMPCh → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL)<sup>1</sup> → BSC<sup>2</sup>
- ⊗ nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu: LMPCh → apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC

W związku z tym, iż nie istnieją badania oceniające efekty terapeutyczne całych ścieżek, zaproponowanie takiego podejścia wymaga przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, w której ocenione i uszeregowane zostaną względne efekty kliniczne dla poszczególnych leków, tj. dla APR, ADA, ETA, GOL oraz INF w odniesieniu do wspólnej referencji, jaką jest w tym przypadku placebo. Następnie wyniki te zostaną wykorzystane w analizie ekonomicznej stanowiącej część niniejszego raportu do modelowania efektu terapeutycznego całych ścieżek. Wyniki NMA posłużyły również do porównania APR względem leków biologicznych zgodnie z uwagą zawartą w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r.

W ramach wykonanego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych odnaleziono 7 przeglądów systematycznych. Uznano jednak, że na podstawie włączonych przeglądów nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności lub bezpieczeństwa, gdyż data ostatniego wyszukiwania we wskazanych przeglądach obejmowała okres maksymalnie do końca 2015 roku i przeglądy te mogły nie zawierać wszystkich kluczowych publikacji niezbędnych do uwzględnienia w niniejszej analizie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla porównania apremilastu względem placebo, do analizy włączono następujące publikacje:

#### 1) chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi:

- ⊗ badanie *PALACE 1* (publikacja *Kavanaugh 2014*);
- ⊗ badanie *PALACE 3* (publikacja *Edwards 2016*);
- ⊗ dane dostarczone przez Zamawiającego (badania *PALACE 1*, *PALACE 2*, *PALACE 3*).

#### 2) populacja ogółem oraz pozostałe podgrupy chorych (analiza uzupełniająca):

<sup>1</sup> adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab

<sup>2</sup> ang. *best supportive care* - najlepsze leczenie wspomagające



- ⊗ badanie *PALACE 1* (publikacja *Kavanaugh 2014*, publikacja *Kavanaugh 2015*, abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2014a*, abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2015a*, abstrakt konferencyjny *Zhang 2015* oraz *NCT01172938*);
- ⊗ badanie *PALACE 2* (abstrakt konferencyjny *Cutolo 2013* oraz *NCT01212757*);
- ⊗ badanie *PALACE 3* (publikacja *Edwards 2016*, abstrakt konferencyjny *Edwards 2015*, abstrakt konferencyjny *Birbara 2013a* oraz *NCT01212770*).

Z kolei w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla porównania inhibitorów TNF-alfa względem placebo (III etap), niezbędnych do wykonania metaanalizy sieciowej zidentyfikowano łącznie 10 publikacji:

- ⊗ dla porównania ADA vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *ADEPT* (publikacja *Mease 2005* i *Gladman 2007a*) oraz badanie *Genovese 2007*,
- ⊗ dla porównania ETA vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *Mease 2000* (wraz z publikacją *Fransen 2006<sup>3</sup>*) oraz badanie *Mease 2004*
- ⊗ dla porównania INF vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *IMPACT* (publikacja *Antoni 2005* wraz z publikacją *Fransen 2006*) oraz badanie *IMPACT 2* (publikacja *Antoni 2005a*);
- ⊗ dla porównania GOL vs PLC włączono 1 badanie (2 publikacje): badanie *GO-REVEAL* (publikacja *Kavanaugh 2009*, publikacja *Kavanaugh 2013a*).

Dodatkowo do analizy włączono również publikację *Rodgers 2011*, w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC w populacji docelowej.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPB, odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: 1 publikację wydaną przez EMA (*Charakterystykę Produktu Leczniczego Otezla®*, 1 dokument wydany przez FDA w 2015 roku oraz 1 wpis na stronie ADRReports. Natomiast od Zamawiającego otrzymano publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z 2015 roku, tj. okresową ocenę bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*).

---

<sup>3</sup> publikacja *Fransen 2006* zawiera wyniki dla ETA i INF



Homogeniczność badań *PALACE 1-3* oceniono jako wysoką. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników. Homogeniczność badań analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej oceniono zaś jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji, metodyki badań czy definicji punktów końcowych. Badania różniły się jednak pod względem liczby chorych, u których analizowano punkty końcowe przedstawione w ramach metaanalizy sieciowej (od 30 chorych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *Mease 2000* do odpowiednio 390 i 384 chorych w przypadku badań *PALACE 1-3*).

### **Skuteczność kliniczna: porównanie APR +/- LMPCh vs PLC +/- LMPCh**

#### **Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi**

Zgodnie z wynikami metaanalizy badań *PALACE 1-3* w czasie 16 tygodni okresu obserwacji w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT nieprzekraczająca wartości 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Istotną statystycznie różnicę na korzyść chorych stosujących APR wykazano także w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90. Wśród chorych leczonych APR wykazano także znamienne statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianą na podstawie zmiany wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami była istotna statystycznie (także w przypadku chorych z odpowiedzią PsARC, jak i chorych bez tej odpowiedzi). W przypadku wyżej wymienionych wyników można wskazać również na ich istotność kliniczną.

#### **Populacja ogółem oraz pozostałe podgrupy chorych**

Jako uzupełnienie wyników przedstawionych dla chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi zdecydowano o zamieszczeniu w analizie pozostałych wyników z badań *PALACE 1-3*, przedstawionych dla populacji ogółem lub podgrup chorych innych niż chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi.

W grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w populacji ogółem, u chorych stosujących uprzednio leki biologiczne, chorych stosujących w czasie trwania badania konwencjonalne LMPCh oraz chorych niestosujących jednocześnie konwencjonalnych LMPCh, w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku grupy kontrolnej. Dla populacji ogółem znamienne statystycznie różnice między grupami wykazano także w przypadku oceny po 24 tygodniach terapii.

W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* odpowiedź ACR20 po 40 tygodniach wykazano odpowiednio u około 57% i 63% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh od chwili rozpoczęcia badania. Po 52 tygodniach leczenia, częstość występowania odpowiedzi ACR20 wynosiła odpowiednio około 55%, 53% i 63% w badaniach *PALACE 1-3*. Po 104 i 156 tygodniach odpowiedź ACR20 wykazano u 64% i 65% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*.

W przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy APR odnotowano w przypadku odpowiedzi ACR50, ACR70, dobrej lub umiarkowanej odpowiedzi według kryteriów EULAR, odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI, poprawy jakości życia na podstawie zmiany wyniku w skali HAQ-DI i zmiany wyniku SF-36 w domenie zdrowia fizycznego. W grupie chorych poddanych terapii APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 i za pomocą skali CDAI, a także istotnie statystycznie większą redukcję wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. U chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą średnią zmianę stężenia CRP i redukcję nasilenia bólu niż w grupie kontrolnej. Wykazano także znamienne statystycznie zmniejszenie liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, większą zmianę oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES oraz większą zmianę stopnia nasilenia zapalenia palców. Wykazano korzystny wpływ APR na obniżenie wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT.

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,30 punktu w skali HAQ-DI po 16 tygodniach zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* odnotowano znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie kontrolnej.

### **Bezpieczeństwo: porównanie APR +/- LMPCh vs PLC +/- LMPCh**

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni występowały istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem występowały w badaniu *PALACE 1*

nieznacznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu. W czasie 52 tygodni u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 68% chorych w badaniu *PALACE 3* i około 71% chorych w badaniu *PALACE 1*. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniach *PALACE 1-3* u od około 4 do 8% chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *PALACE 1* wystąpiły zaś u 6% chorych. W czasie 24 tygodni dla poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku zdarzeń niepożądanych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty oraz wzrost stężenia kreatyniny powyżej GGN.

### **Wynik metaanalizy sieciowej**

Wynikiem metaanalizy sieciowej jest przede wszystkim uszeregowanie efektów uzyskanych względem placebo, które w analizie ekonomicznej posłużyły do przeprowadzenia modelowania efektu całej nowej ścieżki terapeutycznej zawierającej apremilast i porównania go względem efektu uzyskiwanego przez chorych leczonych aktualnie funkcjonującą w praktyce klinicznej ścieżką terapeutyczną niezawierającą analizowanej interwencji. Leki biologiczne potraktowano jednak, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia, jako komparator dla apremilastu. W związku z tym, dokonano interpretacji uzyskanych w metaanalizie sieciowej wyników dla takich porównań.

### **Analiza skuteczności: APR vs leki biologiczne**

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności wskazują, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia ACR20, ACR50, ACR70, odpowiedzi zgodnej z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 oraz PASI-90, poprawy jakości życia ocenianej za pomocą HAQ-DI oraz poprawy jakości życia w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC występuje u chorych poddanych terapii lekami biologicznymi.

### **Analiza bezpieczeństwa: APR vs leki biologiczne**

Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla takich punktów końcowych jak zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (biegunka,

ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych) wskazują, iż ich częstość występowania u chorych leczonych APR jest porównywalna lub wyższa w porównaniu do terapii lekami biologicznymi. Należy jednak podkreślić, że na podstawie wyników badań dla apremilastu stwierdzono, iż zdarzenia będące charakterystycznymi dla tego leku występują w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego i ustępują po około miesiącu od rozpoczęcia stosowania tego leku.

Z kolei porównanie profili bezpieczeństwa apremilastu i leków biologicznych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla poszczególnych interwencji wykazało, że leki biologiczne mogą powodować nasilanie się zastoinowej niewydolności serca, wystąpienie ciężkich zakażeń, reaktywację i nowe zachorowanie na gruźlicę, wystąpienie lub zaostrzenie objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, niedokrwistość aplastyczną czy rozwój nowotworu złośliwego, w tym chłoniaka. Ryzyko takie nie występuje w przypadku stosowania apremilastu. Monitorowanie terapii apremilastem wymaga ponadto wykonywania mniejszej liczby badań kontrolnych niż w przypadku terapii anty-TNF. Doustna droga podania minimalizuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z drogą podania leku. Taka forma podania leku jest ponadto znacznie wygodniejsza dla chorego.

## WNIOSKI

Głównym celem leczenia ŁZS jest spowolnienie postępu choroby i umożliwienie choremu normalnego funkcjonowania poprzez zapobieganie powstania niepełnosprawności i innych powikłań wynikających ze specyfiki choroby. Sposób leczenia zależy od przebiegu choroby, między innymi od jej aktywności, stopnia uszkodzenia stawów oraz występowania chorób współistniejących. Przy doborze opcji terapeutycznej należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie powikłaniom ŁZS, szczególnie w odniesieniu do zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z danymi literaturowymi odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa wynosi około 50% [62, 66]. Analiza profili bezpieczeństwa tych leków, jednoznacznie wskazuje, iż ich podanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu objawów niepożądanych m.in. zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, nowotworów czy zaburzeń nerek i dróg moczowych. Ponadto leki z grupy anty-TNF finansowane obecnie w Polsce podawane są podskórnym lub w infuzji dożylniej, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji w

---

miejscu podania lub reakcji związanych z wlewem. Taka droga podania wiąże się też z dyskomfortem dla chorego.

Aktualnie liczba dostępnych opcji terapeutycznych w w leczeniu dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, jest niewielka. Istnieje więc niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej. Opcję taką stanowi apremilast. Ekspertów kliniczni powołani przez SMC do wyrażenia stanowiska w kwestii apremilastu uznali, że jest to lek nowoczesny, o unikalnym mechanizmie działania oraz jest podawany drogą doustną. W opinii ekspertów apremilast powinien być umiejscowiony w procesie leczenia ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Stanowi on bowiem dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia leków biologicznych.

Zgodnie z wynikami analizy przedstawionej w niniejszym raporcie apremilast jest lekiem skutecznym. Jego podanie wpływa istotnie statystycznie na częstsze w porównaniu do grupy PLC+/- LMPCh wystąpienie odpowiedzi ACR20, ACR50, odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90, oraz poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany wyniku w skali HAQ-DI. Ponadto należy wskazać, że wydłużenie ścieżki terapeutycznej u chorych na ŁZS o apremilast stosowany po LMPCh a jednocześnie przed lekami biologicznymi wpływa także na sumaryczne wydłużenie okresu w ciągu życia, kiedy to chory znajduje się w remisji choroby, co nieodzwrotnie jest związane ze znaczną poprawą jego jakości życia. W związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. analizę uzupełniono o porównanie APR z lekami biologicznymi. Wyniki tej analizy wskazują na niższą skuteczność APR, jednak znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leków biologicznych.

Zgodnie z oceną przedstawioną w raporcie PSUR/PBRER profil bezpieczeństwa APR u chorych na ŁZS jest akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Otezla® u chorych na ŁZS oceniono jako korzystny.

Zestawienie profili bezpieczeństwa przedstawione w analizie wskazuje, iż APR jest lekiem bezpieczniejszym niż inhibitory TNF-alfa (znacznie mniejsza ilość zdarzeń niepożądanych). Dodatkowo ma on dogodniejszą formę podania (tabletki doustne vs iniekcja). Istotnym jest również fakt, iż apremilast jest lekiem innowacyjnym. Charakteryzuje się odmiennym

---

---

mechanizmem działania. Podczas, gdy leki biologiczne ukierunkowane są na działanie na pojedynczy mediator zapalny (TNF-alfa), mechanizm działania apremilastu ukierunkowany jest nie na pojedynczy czynnik zapalny a na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Otezla® w praktyce klinicznej przed podaniem leków z grupy anty-TNF i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w terapii w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów , u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane.

---

## 1 Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [42] celem analizy klinicznej dla leku Otezla® (apremilast) stosowanego w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2 Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi



załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

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



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

## **3 Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)**

### **3.1 Populacja docelowa**

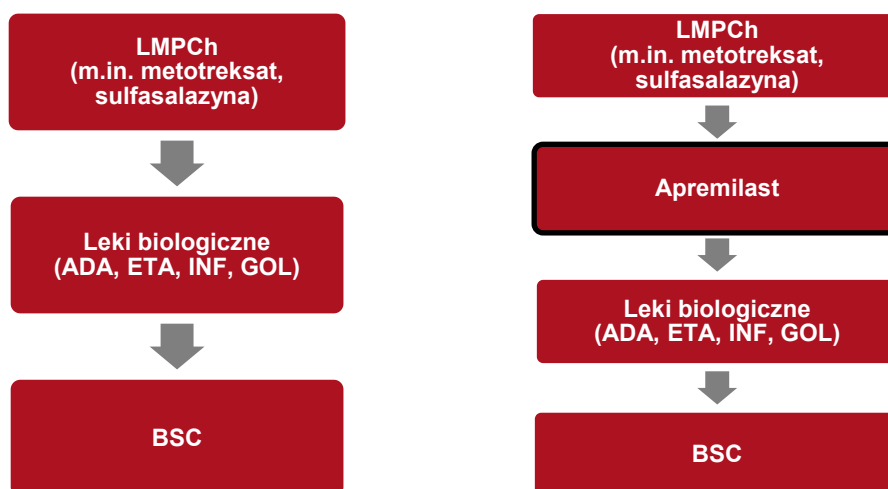
Populację docelową dla apremilastu (APR), podawanego w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi.

Wniosek refundacyjny dotyczy sytuacji, w której apremilast zostanie włączony do aktualnie funkcjonującej w praktyce klinicznej ścieżki terapeutycznej jako nowa, dodatkowa opcja terapeutyczna, a nie jako opcja alternatywna dla któregośkolwiek z obecnie stosowanych leków.

Poniżej przedstawiono aktualną ścieżkę terapeutyczną leczenia chorych na ŁZS oraz nową ścieżkę, uwzględniającą apremilast.

Rysunek 1.

Ścieżki terapeutyczne leczenia ŁZS: aktualna oraz nowa (uwzględniająca apremilast)



## 3.2 Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów zaliczaną do spondyloartropatii [22].

ŁZS charakteryzuje sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) [23].

Choroba atakuje głównie dystalne stawy międzypaliczkowe, tj. stawy palców dłoni i stóp. Często spotyka się asymetryczne zajęcie małych i dużych stawów, w tym stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa [36]. Zajęcie stawów może poprzedzić łuszczyca paznokci lub skóry. W przebiegu choroby mogą występować zaostrzenia i remisje zarówno objawów skórnych, jak i stawowych [36]. Remisje choroby są częstsze, szybsze i pełniejsze niż u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), jednak choroba może przejść w postać przewlekłą i doprowadzić do niepełnosprawności [36].

Zgodnie z kryteriami Moll'a i Wright'a wyróżnia się 5 postaci ŁZS:

- ⊗ wielostawowe, symetryczne zapalenie stawów (postać podobna do RZS);
- ⊗ nielicznostawowe (zajętych mniej niż 5 stawów), asymetryczne zapalenie stawów;
- ⊗ zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych;
- ⊗ zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, tzw. postać osiowa;
- ⊗ prowadząca do destrukcji stawów (*arthritis mutilans*), tzw. okaleczająca [23].

Jako że łuszczycowe zapalenie stawów jest niejednorodną jednostką chorobową, w przebiegu której mogą rozwinąć się i współistnieć zarówno objawy stawowe, jak i pozastawowe (np. zapalenie palców, zapalenie przyczepów ścięgnistych), oceny aktywności choroby należy dokonywać ostrożnie, z uwzględnieniem różnych grup objawów. Właściwa ocena stopnia aktywności choroby determinuje wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej, jak również umożliwia monitorowanie odpowiedzi na leczenie [46].

Ocena aktywności choroby powinna zatem być przeprowadzana w odniesieniu m.in. do:

- 1) stawów obwodowych (odbywa się najczęściej na podstawie skali ACR);
- 2) łuszczycowych zmian skórnych i w obrębie paznokci (np. skala PASI);
- 3) stopnia nasilenia dolegliwości bólowych (np. skala VAS);
- 4) ogólnej aktywności choroby (ocena dokonywana przez chorego oraz przez lekarza – np. skala PGA);
- 5) jakości życia związanej ze zdrowiem (np. skala HAQ-DI);
- 6) zapalenia palców;
- 7) zapalenia przyczepów ścięgnistych (np. skala MASES);
- 8) stopnia nasilenia zmęczenia (np. skala FACIT)<sup>4</sup>.

### 3.3 Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy w populacji ogólnej ocenia się na około 2%. Z kolei łuszczycowe zapalenie stawów występuje w przedziale od 5 do 30% chorych na łuszczycę [22].

Łuszczycowe zapalenie stawów występuje u kobiet i mężczyzn z porównywalną częstością, przy czym postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje trzykrotnie częściej u mężczyzn [22].

Choroba przeważnie manifestuje się pomiędzy 20. a 50. rokiem życia, ale zdarza się również jej młodzieńcza postać, która objawia się pomiędzy 9. a 12. rokiem życia [22].

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana, określono na podstawie danych z *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* [41]. Przyjęto, że populacja obejmuje chorych

---

<sup>4</sup> więcej informacji na temat wskazanych skal przedstawiono w rozdziałach 6.10.2 oraz 6.11.3

kwalfikujących się do leczenia biologicznego ŁZS i uwzględnionych w szacunkach znajdujących się w tychże protokołach (dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią ŁZS z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu Lekowego ŁZS*). Poza tym przyjęto, że w populacji chorych zakwalifikowanych do leczenia biologicznego stosowany jest dotychczasowy schemat leczenia biologicznego i te osoby nie mogą rozpocząć leczenia z wykorzystaniem apremilastu (nie kwalifikują się do populacji docelowej). Oznacza to, że do populacji docelowej należą tylko nowi chorzy, którzy zostaliby zakwalifikowani do *Programu lekowego ŁZS*.

W ramach analizy założono także, że populacja osób, dla których istnieją przeciwwskazania do leczenia biologicznego, a które kwalifikują się do leczenia apremilastem, jest na tyle nieznaczną, że postanowiono nie uwzględniać jej w niniejszym projekcie.

Na podstawie danych zawartych w w/w Protokołach wielkość populacji docelowej oszacowano w przedziale od 220 do 233 chorych na rok.

Szczegółowy opis przeprowadzenia kalkulacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia, stanowiącej część składową niniejszego raportu.

### 3.4 Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyny występowania zarówno ŁZS, jak również łuszczycy nie są znane. Istnieje natomiast predyspozycja genetyczna. Ryzyko zachorowania u osoby, której obydwój rodzice chorowali na ŁZS jest 50-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [22]. Choroba może zaczynać się samoistnie, powoli i charakteryzować się łagodnymi objawami, bądź może być indukowana czynnikami zewnętrznymi [22, 23]

Wyróżnia się następujące czynniki zewnętrzne mogące mieć wpływ na wystąpienie ŁZS:

- ⊕ urazy (zjawisko Koebnera dotyczące związku pomiędzy wystąpieniem urazu a chorobą);
- ⊕ infekcje wirusowe i bakteryjne, głównie infekcje paciorkowcowe ze skłonnością do zajmowania stawów uprzednio narażonych na urazy (np. w przebiegu zakażenia wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności) dochodzi do wzrostu aktywności zmian łuszczycowych w obrębie

skóry, jak również w obrębie stawów, co pozwala wnioskować o roli limfocytów pomocniczych T8) [22].

### 3.5 Patomechanizm

Zarówno w skórze i stawach widoczne są nacieki limfocytarne. Limfocyty T, szczególnie komórki CD4+, są najczęściej występującymi komórkami zapalnymi w skórze i stawach. Z kolei komórki CD8+ częściej zlokalizowane są na przyczepach ścięgniastych (*enthesis*). Łuszczycowe zapalenie błony maziowej charakteryzuje się infiltracją komórek T ze wzrostem unaczynienia i redukcją liczby makrofagów w porównaniu z tkanką analizowaną w przypadku RZS [23]. Populacja limfocytów w błonie maziowej, w przeciwieństwie do tych znajdujących się w skórze, nie prezentuje regulacji skórno-antygenowego związanego z limfocytami, co sugeruje, że różne populacje limfocytów migrują do skóry i do tkanek błony maziowej.

Wskazuje się na potencjalną rolę interleukiny 12/23 w patogenezie ŁZS. U chorych na ŁZS, w porównaniu z grupą kontrolną składającą się ze zdrowych ludzi, obserwuje się podwyższony poziom białka p40.

Ponadto, w porównaniu ze zdrowymi ludźmi, poziom białka p40, naskórkowego czynnika wzrostu, interferonu- $\alpha$ , czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz białka 1- $\alpha$  hamującego makrofagi wykazują wysoką aktywność dyskryminującą. Z kolei u chorych z najcięższą postacią ŁZS (>4 vs <4 zajęte chorobowo stawy) obserwuje się podwyższone poziomy białka p40, jak również IL-2, IL-5, interferonu- $\alpha$  oraz białka hamującego makrofagi.

Obserwacja wzrostu infiltracji neutrofilii u chorych na ŁZS jest zgodna z przebiegiem tego procesu obserwowanym u chorych na łuszczycę oraz obecnością receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego w tkance błony maziowej zmienionej chorobowo.

Angiogeneza jest zjawiskiem występującym wczesnie zarówno w przebiegu łuszczycy, jak i ŁZS. Wydłużone i kręte naczynia krwionośne w skórze i stawach sugerują rozregulowanie procesu angiogenezy, co skutkuje brakiem dojrzałości naczyń. We wczesnej postaci ŁZS obecne są wysokie poziomy TNF- $\alpha$ , interleukin (IL-8, IL-6, IL-1, IL-10) oraz macierz metaloproteinazy.

## 3.6 Objawy

Na obraz kliniczny ŁZS składa się wiele objawów. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych zmian i postaci choroby. Należy podkreślić, że często dochodzi do nakładania się kilku z nich [22].

- 1) **zapalenie stawów obwodowych:** dotyczące jednego lub większej liczby stawów: stwierdza się ból, obrzęk, ocieplenie oraz wyraźną poranną sztywność stawu. Może przypominać RZS. Często w tej postaci występują destrukcyjne zmiany w kościach nadgarstków;
- 2) **zmiany skórne i w obrębie paznokci:** zmiany łuszczykowe mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich). Przyjmują postać grudkową, uogólnioną (erythrodermia łuszczykowa) bądź krostkową. Łuszczykowe zmiany w obrębie paznokci (objaw naporstka – zagłębienie w płytce paznokcia, oddzielanie się paznokcia, nadmierne rogowacenie) występują u 80% chorych na ŁZS. Łuszczykowe zmiany skórne u więcej niż 2/3 chorych występują przed zmianami w obrębie stawów, natomiast u pozostałych chorych najpierw pojawiają się zmiany w stawach;
- 3) **postać osiowa** (niesymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych): charakteryzuje się zapalnym bólem pleców oraz ograniczeniem ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej;
- 4) **zapalenie palców (*dactylitis*):** proces zapalny obejmuje przeważnie wszystkie stawy i pochewki ścięgien palca, co prowadzi do zaczerwienienia i bólu całego palca (tzw. palec kielbaskowaty). Osteoliza paliczków prowadzi do ich skrócenia (tzw. palce teleskopowe). Możliwe są również inne deformacje, jak w RZS, tj. palce butonierkowate i palce w kształcie szyi łabędziej;
- 5) **zapalenie przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*):** ból i obrzęk, tkliwość/bolesność w trakcie badania palpacyjnego lub ucisku w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej (często obejmuje ścięgno Achillesa) [22].

W przebiegu ŁZS, podobnie jak w przypadku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie zmęczenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej [22].

## 3.7 Rozpoznanie

W rozpoznawaniu ŁZS najczęściej stosuje się kryteria Moll'a i Wright'a z 1973 roku oraz kryteria CASPAR (ang. *CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis*) [23].

Na podstawie kryteriów diagnostycznych Moll'a i Wright'a łuszczycowe zapalenie stawów stwierdza się u chorego, u którego występują objawy łuszczycy oraz seronegatywne na RZS zapalenie stawów klasyfikujące się w ramach 1 z 5 postaci klinicznych (opis poszczególnych postaci przedstawiono w poprzednim rozdziale). Swoistość tych kryteriów określana jest na 98% a ich czułość - na 91% [23].

Z kolei kryteria CASPAR charakteryzują się swoistością wynoszącą 98,7% oraz czułością na poziomie 91,4% [23]. Zespół ekspertów GRAPPA zaleca stosowanie tych właśnie kryteriów [48].

ŁZS rozpoznaje się na podstawie kryteriów CASPAR u chorego z chorobą zapalną stawów (zapaleniem stawów obwodowych, zapaleniem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz co najmniej trzema z poniższych punktów:

1. objawy łuszczycy (zmiany stwierdzone przez reumatologa lub dermatologa), łuszczycyca w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym (u krewnego I lub II stopnia) – 1 punkt. W przypadku aktualnie obecnych zmian łuszczycowych – 2 punkty;
2. typowe zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci stwierdzone w badaniu przedmiotowym – 1 punkt;
3. ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego jakimkolwiek testem (za wyjątkiem testu lateksowego, najlepiej ELISA lub metodą nefelometryczną) – 1 punkt;
4. zapalenie palców (dactylitis), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty), obecnie lub w wywiadzie odnotowanym przez reumatologa – 1 punkt;
5. cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy – 1 punkt [22].

Pomocniczo w diagnostyce ŁZS stosuje się badania laboratoryjne, badania obrazowe oraz badanie płynu stawowego.

O aktywności choroby świadczą przyspieszony OB (odczyn Biernackiego) oraz zwiększone stężenie CRP (ang. *C Reactive Protein* - białko ostrej fazy). Stanowią one jednocześnie niekorzystny czynnik rokowniczy [22]. Na podstawie analizy płynu stawowego stwierdza się jego zapalny charakter. Sporadycznie można zaobserwować kryształy moczanu sodu [22]

Z kolei w ramach badań obrazowych wykonuje się:

1. RTG, w którym obserwuje się charakterystyczne zmiany:
  - a) jednostronne zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych;
  - b) asymetryczne syndesmofity, rzadziej brzeżne, częściej parasyndesmofity;
  - c) zajęcie odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa;
  - d) najczęściej zmiany w stawach międzypaliczkowych dalszych dłoni i stóp, takie jak nadżerki kostne, osteoliza, ogniska przebudowy kości w pobliżu zajętych stawów;
  - e) asymetria zajęcia stawów międzypaliczkowych dłoni i stóp oraz większych stawów, najczęściej kończyn dolnych;
  - f) brak osteopenii okołostawowej w zajętych chorobowo stawach;
  - g) skrócenie paliczków (palce teleskopowe);
  - h) ankyloza paliczków dystalnych dłoni i stóp;
2. rezonans magnetyczny – umożliwiający rozpoznanie wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych (obrzęk szpiku kostnego, nadżerki), zapalenie przyczepów ścięgniastych;
3. USG metodą Dopplera mocy – pomocne w rozpoznaniu zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych [22].

### 3.8 Rokowanie i czynniki rokownicze

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Z czasem prowadzi do inwalidztwa wynikającego m.in. z deformacji stawów. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się:

- ⊗ większą liczbę stawów dotkniętych aktywnym stanem zapalnym;
- ⊗ przyspieszony OB lub zwiększone stężenie CRP w surowicy;
- ⊗ nieskuteczność dotychczasowych prób leczenia;
- ⊗ obecność uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na podstawie radiogramów;
- ⊗ utrata sprawności i obniżenie jakości życia [22].



### 3.9 Leczenie i sposób finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ŁZS w Polsce

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.9.1 i 3.9.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe.

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych klinicznych i rekomendacji dotyczących finansowania zidentyfikowano następujące grupy leków stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh i u których nie rozważa się dalszego leczenia wyłącznie LMPCh:

⊕ **leki biologiczne:**

- **inhibitory TNF-alfa:** adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz certolizumab pegol (niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh);
- **inhibitory ścieżki IL12/23 lub IL17**, tj. ustekinumab i sekukinumab (niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh i brak możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa);

⊕ **leczenie objawowe** (NLPZ<sup>5</sup> i glikokortykosteroidy).

Wskazane powyżej terapie przeanalizowano pod kątem rejestracji poszczególnych leków w analizowanym wskazaniu oraz sprawdzono, czy są one aktualnie finansowane ze środków publicznych [37]. Wykazano, że:

- 1) leki biologiczne są refundowane ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10: L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3). Program obejmuje leczenie adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem [37]<sup>6</sup>;

<sup>5</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

<sup>6</sup> Kwalifikowani są do niego chorzy z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym w oparciu o kryteria według Bennetta lub CASPAR, u których stwierdzono aktywną i ciężką postać choroby oraz niezadowolającą odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki. Niezadowolająca odpowiedź oznacza, że chorzy nie odpowiedzieli na leczenie obejmujące co najmniej 2 konwencjonalne, syntetyczne LMPCh

- 2) certolizumab pegol (lek biologiczny), który jest zarejestrowany w leczeniu chorych na ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh, jednak w Polsce aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu (jego finansowanie odbywa się w ramach Programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- 3) ustekinumab (lek biologiczny, inhibitor ścieżki IL12/23) jest zarejestrowany w leczeniu ŁZS, jednak w Polsce ze środków publicznych finansowany jest jedynie w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* (ICD-10 L 40.0);
- 4) sekukinumab (lek biologiczny, inhibitor ścieżki IL17) nie jest aktualnie zarejestrowany w leczeniu ŁZS i nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

### 3.9.1 Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia ŁZS, zdecydowano o ograniczeniu wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów (tj. wydanych od 2012 r.).

Przedstawiono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu wyżej wskazanej populacji chorych. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu.

#### Wytyczne zagraniczne

---

(w tym MTX) stosowane w określonych dawkach<sup>6</sup>, każdy przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub przez co najmniej 6 miesięcy w przypadku leczenia skojarzonego

---

Organizacja <sup>7</sup>	Rok wydania	Cel
EULAR	2015 [47]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii farmakologicznych
GRAPPA	2015 [48]	Leczenie chorych na łuszczycę i ŁZS
BSR, BHPR	2012 [49]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii biologicznej

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych EULAR 2015 i GRAPPA 2015, głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest obniżenie aktywności choroby.

Odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania u chorych na ŁZS następujących grup leków:

- ⊗ **inhibitor PDE4 (apremilast) ± konwencjonalny syntetyczny LMPCh** – u chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh (w tym u chorych z obwodową postacią ŁZS, chorych z chorobami współistniejącymi, chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi czy chorych u których występuje zapalenie przyczepów ścięgniastych). **Wytyczne EULAR 2015 zalecają zastosowanie apremilastu jedynie w przypadku, gdy leczenie biologiczne jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane, ale wytyczne GRAPPA 2015 silnie rekomendują zastosowanie APR już po niepowodzeniu LMPCh;**
- ⊗ **inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne)** – u chorych, u których, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh (w tym u chorych na obwodową postać ŁZS, chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców, chorych na ŁZS z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (wytyczne EULAR 2015, GRAPPA 2015 i BSR, BHPR 2012);
- ⊗ **inhibitory ścieżki IL12/23 lub IL17** – u chorych, u których występuje obwodowa postać ŁZS oraz stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh oraz u których leczenie za pomocą

<sup>7</sup> EULAR, (ang. *European League Against Rheumatism* – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi); GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów); BSR (ang. *The British Society for Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne); BHPR (ang. *British Health Professionals in Rheumatology* – Komitet Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego)

---

inhibitorów TNF-alfa jest nieodpowiednie (EULAR 2015 i GRAPPA 2015). Wytyczne GRAPPA 2015 rekomendują zastosowanie ustekinumabu także jedynie po niepowodzeniu LMPCh.

Dodatkowo wytyczne EULAR i GRAPPA wskazują na możliwość zastosowania u chorych leków z grupy NLPZ w celu złagodzenia objawów choroby. Z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych kortykosteroidy należy stosować w niewielkim dawkach przez krótki okres czasu. Szczegółowy opis zaleceń znajduje się w poniższych tabelach.

**Tabela 1.**  
**Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
EULAR 2015	Ogółem	U chorych na ŁZS leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie remisji lub alternatywnie niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i prawidłowe dostosowanie terapii [1B, A].	n/d	n/d
GRAPPA 2015		Główne cele terapii chorych na ŁZS obejmują osiągnięcie najniższego możliwego stopnia aktywności choroby oraz optymalizację statusu funkcjonalnego chorego, poprawę jakości życia i samopoczucia chorych, zapobieganie przed powstaniem uszkodzeń strukturalnych oraz uniknięcie lub minimalizację powikłań związanych z nieleczoną chorobą jak i samą terapią.		
EULAR 2015	Inhibitor PDE4 (apremilast)	<p><b>Inhibitor PDE4 (apremilast) (± konwencjonalny syntetyczny LMPCh) można zastosować w następujących populacjach chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>chorzy na obwodową postać ŁZS</b>, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh i u których leczenie lekami biologicznymi i jest nieodpowiednie [1B, B];</li> <li>⊗ <b>chorzy z chorobami współistniejącymi lub z infekcjami w wywiadzie</b>, które stanowią przeciwwskazanie do zastosowania leczenia lekami biologicznymi;</li> <li>⊗ <b>chorzy na ŁZS z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi</b>, którzy nie odpowiedzieli na leczenie LMPCh i u których występują przeciwwskazania do terapii lekami biologicznymi i/lub inhibitorem IL-12/23 lub IL-17;</li> <li>⊗ <b>chorzy na ŁZS bez niekorzystnych czynników prognostycznych</b>, którzy nie odpowiedzieli na</li> </ul>	M.in. Łuszczycowe zapalenie stawów. Produkt Otezla® podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.	Wnioskowanie

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
GRAPPA 2015		leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh i/lub u których stwierdzono toksyczność tego leczenia, oraz u których występują przeciwwskazania do terapii lekami biologicznymi i/lub inhibitorem IL-12/23 lub IL-17.		
		<p><b>Leczenie inhibitorem PDE4 należy podjąć:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych, u których występuje obwodowa postać ŁZS, u których terapia LMPCh nie powiodła się (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ u chorych, u których występuje zapalenie przyczepów ścięgnistych (enthesitis) (rekomendacja warunkowa);</li> <li>⊗ u chorych, u których występuje zapalenie palców (rekomendacja warunkowa);</li> <li>⊗ u chorych, u których występują skórne zmiany łuszczycowe, po niepowodzeniu leków stosowanych w leczeniu skórnych objawów łuszczycowych i LMPCh (metotreksat, cyklosporyna, acytrecyna, estry kwasu fumarynowego) (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ u chorych, u których występują zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci (rekomendacja warunkowa).</li> </ul>		
EULAR 2015	Inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne)	<p><b>Biologiczny LMPCh, głównie inhibitor TNF-alfa można zastosować w następujących populacjach chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na obwodową postać ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh [1B, B];</li> <li>⊗ chorzy z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych i/lub zapaleniem palców, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ lub miejscowe iniekcje z zastosowaniem GKS [1B, B];</li> </ul>	<p><b>Adalimumab [12], m.in.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u chorych w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub</li> </ul>	<p><b>Adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab</b></p> <p><b>Program lekowy:</b> Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)</p> <p><b>Certolizumab pegol</b></p> <p><b>Program lekowy:</b> leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
GRAPPA 2015		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>chorzy z dominującą aktywną postacią osiową choroby</b> oraz niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ [1B, B];</li> <li>⊗ <b>chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na lek biologiczny</b> [1B, B] (zmiana na inny biologiczny LMPCh);</li> <li>⊗ <b>chorzy na ŁZS z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi</b>, którzy nie odpowiedzieli na leczenie LMPCh;</li> <li>⊗ <b>chorzy na ŁZS bez niekorzystnych czynników prognostycznych</b>, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh i/lub u których stwierdzono toksyczność tego leczenia, oraz u których stwierdzono brak odpowiedzi w czasie od 3 do 6 miesięcy, na kolejny syntetyczny LMPCh (leflunomid, sulfasalazyna, metotreksat, cyklosporyna A w monoterapii lub w skojarzeniu).</li> </ul>	<p>gdy nie było ono tolerowane</p> <p><b>Etanercept [10] m.in.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające</li> </ul> <p><b>Golimumab [16] m.in.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające.</li> </ul> <p><b>Infliksymab [9] m.in.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy</li> </ul>	
		<p><b>Terapię lekami biologicznymi, w tym inhibitorem TNF-alfa, należy podjąć:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>u chorych, u których występuje obwodowa postać ŁZS</b>, u których terapia LMPCh nie powiodła się (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których osiowa postać choroby</b> i brak odpowiedzi na leki NLPZ, fizjoterapię i iniekcje do stawu krzyżowo-biodrowego (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których występuje zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis)</b> (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których występuje zapalenie palców</b>, w przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których występują skórne</b></li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
BSR, BHPR 2012		<p><b>zmiany łuszczycowe</b>, po niepowodzeniu leków stosowanych w leczeniu skórnych objawów łuszczycowych i LMPCh (metotreksat, cyklosporyna, acytrecyna, estry kwasu fumarynowego) (silna rekomendacja);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>u chorych, u których występują zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci</b> (silna rekomendacja).</li> </ul> <p><b>U chorych, u których występuje obwodowa postać ŁZS</b> u których odnotowano niepowodzenie terapii biologicznej można rozważyć zastosowanie zmiany leku biologicznego na inny lek biologiczny (rekomendacja warunkowa).</p>	<p>odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) była niewystarczająca.</p> <p><b>Certolizumab pegol [5], m.in.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca</li> </ul>	
		<p><b>Terapia za pomocą inhibitorów TNF-alfa powinna być rozważona:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>u chorych z aktywnym zapaleniem stawów (definiowanym jako co najmniej 3 tkliwe i 3 obrzęknięte stawy), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnymi LMPCh</b> (definiowana jako nietolerancja na leczenie lub utrzymująca się aktywność choroby po co najmniej 12 tygodniowym leczeniu odpowiednią dawką konwencjonalnego LMPCh (np. leflunomid, metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) [C];</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie jednym LMPCh</b>, zwłaszcza gdy występują dowody na obecność jednego lub kilku negatywnych czynników prognostycznych (definiowanych jako 5 lub więcej obrzękniętych stawów powiązane z podwyższonym stężeniem CRP (ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-</li> </ul>		



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
		<p>reaktywne) utrzymującym się powyżej 3 miesięcy lub uszkodzenie strukturalne stawu spowodowane chorobą [C];</p> <p>* u chorych z utrzymującym się wielostawowym zapaleniem stawów o ciężkim nasileniu (mniej niż 3 tkliwe/obrzęknięte stawy), które ma istotny wpływ na samopoczucie oraz u chorych, u których nie powiodła się terapia z zastosowaniem co najmniej 2 konwencjonalnych LMPCh i odpowiednimi sterydami podawanymi śródstawowo [C].</p> <p>Wszystkie zatwierdzone terapie inhibitorami TNF-alfa są rekomendowane u chorych spełniających wymogi takiego leczenia, natomiast wyboru odpowiedniego leczenia dokonuje lekarz po uwzględnieniu współistniejących chorób, preferencji chorego oraz efektywności kosztowej leku. <b>Dla chorych wymagających szybkiej kontroli objawów skórnych, preferowany jest infliksymab lub adalimumab [A].</b></p> <p>Terapia inhibitorami TNF-alfa nie powinna być rozpoczynana lub kontynuowana u chorych, u których występuje ciężkie aktywne zakażenie, ale może być rozpoczęta po potwierdzonym klinicznie wyleczeniu zakażenia [B]. Terapia anty-TNF powinna być stosowana z ostrożnością wśród chorych z wysokim ryzykiem zakażenia po omówieniu stosunku ryzyka i korzyści [C].</p> <p><b>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa, niezależnie czy w związku z brakiem skuteczności czy w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych, należy rozważyć alternatywne leczenie anty-TNF i ocenić odpowiedź na leczenie tak jak w przypadku pierwszej terapii anty-TNF. Rozważenie ewentualnych konsekwencji w zakresie objawów</b></p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
		skórnych należy poddać kontroli dermatologa [B].		
EULAR 2015	Inhibitory ścieżki IL12/23 lub IL17	<p><b>Inhibitory ścieżki IL12/23 lub IL17 można zastosować:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych na obwodową postać ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 konwencjonalnym syntetycznym LMPCh i u których leczenie za pomocą inhibitorów TNF-alfa jest nieodpowiednie [1B, B];</li> <li>⊗ u chorych na ŁZS z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, którzy nie odpowiedzieli na leczenie LMPCh i u których występują przeciwwskazania do terapii biologicznej;</li> <li>⊗ u chorych na ŁZS bez niekorzystnych czynników prognostycznych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh i/lub u których stwierdzono toksyczność tego leczenia, oraz u których stwierdzono brak odpowiedzi w czasie od 3 do 6 miesięcy na kolejny syntetyczny LMPCh (leflunomid, sulfasalazyna, metotreksat, cyklosporyna A w monoterapii lub w skojarzeniu) i przeciwwskazania do leczenia biologicznego LMPCh.</li> </ul>	<p><b>Ustekinumab [17] m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca</li> </ul> <p><b>Sekukinumab [6]</b> jest wskazany leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p>	<p><u>Ustekinumab</u></p> <p><b>Program lekowy:</b> Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)</p> <p><b>Sekukinumab</b> nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
GRAPPA 2015		<p><b>Zastosowanie inhibitora IL12/23 (ustekinumabu) oraz warunkowo inhibitora IL17 rekomenduje się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych, u których występuje obwodowa postać ŁZS, u których terapia LMPCh nie powiodła się (silna rekomendacja dla ustekinumabu);</li> <li>⊗ u chorych, u których występuje postać osiowa choroby (rekomendacja warunkowa);</li> <li>⊗ u chorych, u których występuje zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis) (silna</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [37]
	Terapia	Populacja		
		<p>rekomendacja dla ustekinumabu);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>u chorych, u których występuje zapalenie palców</b>, w przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii (rekomendacja warunkowa);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których występują skórne zmiany łuszczycowe</b>, po niepowodzeniu leków stosowanych w leczeniu skórnych objawów łuszczycowych i LMPCh (metotreksat, cyklosporyna, acytrecyna, estry kwasu fumarynowego) (silna rekomendacja dla ustekinumabu);</li> <li>⊗ <b>u chorych, u których występują zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci</b> (silna rekomendacja dla ustekinumabu).</li> </ul>		
EULAR 2015	Leczenie objawowe	U chorych na ŁZS w celu złagodzenia objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego można zastosować NLPZ [1B, A].	<p>Leki z grupy NLPZ posiadają wskazanie m.in. w objawowym leczeniu bólu kości, mięśni i stawów [13, 15].</p> <p>Prednizon jest wskazany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów [11].</p>	<p>Według danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ z grupy NLPZ w analizowanym wskazaniu stosowane mogą być np.: naproksen, ibuprofen czy ketoprofen. Substancje te są finansowane w Polsce z poziomem odpłatności wynoszącym 50% lub za opłatą ryczałtową.</p> <p>Prednizon jest finansowy we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowany jest z odpłatnością ryczałtową.</p>
GRAPPA 2015		<p><b>Populacja:</b> chorzy, u których występuje obwodowa postać ŁZS.</p> <p><b>Zalecenie warunkowe:</b> można zastosować u chorych leki z grupy NLPZ w celu złagodzenia objawów choroby. Należy jednak zachować ostrożność z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych np. zaostrzenia choroby związanego z odstawieniem leku. Kortykosteroidy (w najmniejszej możliwej dawce tj. poniżej 7,5 mg/dobę) mogą być stosowane układowo lub dostawowo przez krótki okres czasu.</p>		

\* immunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwińskiego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

#### Wytyczne EULAR 2015:

Poziom rekomendacji i siła dowodu:

---

Poziomy rekomendacji oraz siła dowodów została opracowane w oparciu o zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej OCEBM (ang. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) z 2011 roku [26]

**Wytyczne GRAPPA 2015**

Poziomy rekomendacji podzielono na silne i warunkowe w oparciu o klasyfikację GRADE

**Wytyczne BSR, BHPR 2012**

Poziom rekomendacji:

A – dowody naukowe pochodzące z metaanalizy badań RCT lub jednego badania RCT

B – dowody naukowe pochodzące z kontrolowanej próby klinicznej, z badania quasi-eksperymentalnego lub z badania opisowego

C – opinia ekspertów

---

## 3.9.2 Rekomendacje finansowe

### 3.9.2.1 Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>8</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 5 dokumentów.

Lek	Organizacja <sup>9</sup>	Rok wydania
Apremilast	NHS PMAPC	2016 [50]
	CADTH	2015 [51]
	HAS	2015 [52]
	NICE	2015 [53]
	SMC	2015 [54]

Zagraniczne organizacje wydały 5 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania apremilastu w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh).

Pozytywne rekomendacje dla apremilastu zostały wydane przez CADTH i SMC, przy czym rekomendacja wydana przez CADTH była pozytywna warunkowo. Warunkiem było obniżenie ceny leku oraz prowadzenie leczenia pod opieką lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ŁZS. HAS w 2015 roku wydał rekomendację pozytywną dla zastosowania apremilastu w skojarzeniu z LMPCh, zaś w przypadku monoterapii z uwagi na brak wystarczających dowodów, nie zarekomendowano umieszczenia apremilastu na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego. Z powodu braku wystarczających dowodów dla wnioskowanej populacji chorych, negatywne rekomendacje wydane zostały także przez NHS PMAPC w 2016 roku i NICE w 2015 roku.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>8</sup> nie wyszukiwano rekomendacji finansowych dla technologii opcjonalnych

<sup>9</sup> NHS PMAPC, ang. National Health Service Pan Mersey Area Prescribing Committee – Narodowa Służba Zdrowia - komitet ds. Zdrowia w hrabstwie Merseyside; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla apremilastu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Apremilast	NHS PMAPC 2016	Negatywna	Chorzy na aktywną postać ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja do stosowania takiego leczenia.	<p>Apremilast w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh nie jest zalecany w leczeniu chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją wydaną przez NICE apremilast nie może zostać zarekomendowany jako lek skuteczny klinicznie w leczeniu ŁZS, podawany przed lub po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów TNF-alfa lub u chorych u których występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów TNF-alfa, z powodu braku dowodów w tych populacjach chorych.</p>
	CADTH 2015	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.	<p>Apremilast jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia, w przypadku, gdy spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przeprowadzenie leczenia pod opieką lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ŁZS;</li> <li>⊗ obniżenie ceny leku.</li> </ul> <p>W trzech badaniach RCT wykazano wyższą skuteczność apremilastu w porównaniu do PLC w redukcji objawów choroby oraz w poprawie jakości życia chorych na ŁZS.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Apremilast w porównaniu z BSC był związany ze wzrostem współczynnika kosztów-użyteczności, w związku z czym apremilast w zaproponowanej cenie wydaje się nie być efektywnym kosztowo leczeniem w danym wskazaniu.</p>
	HAS 2015	Pozytywna/ Negatywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.	<p>Ze względu na niewielką skuteczność oraz brak danych w porównaniu z aktywnym komparatorem nie rekomenduje się umieszczenia na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego, produktu leczniczego Otezla® stosowanego w ramach monoterapii w leczeniu ŁZS u chorych wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję LMPCh.</p> <p>Rekomenduje się natomiast umieszczenie na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego, produktu leczniczego Otezla® w skojarzeniu z przeciwreumatycznymi LMPCh w leczeniu dorosłych chorych na łuszczykowe zapalenie stawów, wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję tego leczenia, gdy terapia biologiczna nie jest brana pod uwagę.</p>
	NICE 2015	Negatywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja tego leczenia.	<p>Z powodu braku wystarczających dowodów, apremilast w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi LMPCh nie jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub których wystąpiła nietolerancja tego leczenia.</p> <p>Chorzy leczeni apremilastem przed publikacją zaleceń NHS, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu kiedy chorzy lub ich lekarze uznają zaprzestanie tego leczenia za odpowiednie.</p>
	SMC 2015	Pozytywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie	SMC rekomenduje umieszczenie apremilastu w monoterapii lub w skojarzeniu z innym

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh.	przeciwreumatycznym LMPCh na liście leków refundowanych, ponieważ w badaniu RCT, III fazy, przeprowadzonym wśród chorych na aktywne ŁZS stosujących apremilast istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 po 16 tygodniach w porównaniu do PLC.



### 3.9.2.2 Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>10</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [55]
		2015 [56]
Golimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [57]
Etanercept, adalimumab, infliksymab	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [58]

Odnaleziono trzy rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT, dwie z nich dotyczą terapii certolizumabem pegol, natomiast trzecia – terapii golimumabem. Rekomendacje dla certolizumabu z 2015 roku oraz dla golimumabu są negatywne w zakresie objęcia refundacją wymienionych substancji w ramach nowych programów lekowych. Z kolei negatywna rekomendacja dla włączenia certolizumabu do aktualnie istniejącego programu lekowego, wydana w 2016 roku, zawiera uzasadnienie, w którym wskazano, że biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych na ŁZS stwierdza się, że w większości porównań pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie przewagi certolizumabu nad innymi inhibitorami TNF-alfa, dla wielu punktów końcowych wykazano statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu, a tylko dla jednego porównania w jednym punkcie końcowym i dla jednej dawki certolizumabu wykazano istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich, zwłaszcza w przypadku wysokiej heterogeniczności uwzględnianych w nim badań, nie można jednoznacznie wnioskować o niższej skuteczności ani o równoważności certolizumabu nad terapiami alternatywnymi, które obecnie są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce. W rekomendacji z 2015 roku podkreślono natomiast brak porównywalności pod względem kosztów terapii z innymi inhibitorami TNF-alfa. Natomiast powodem negatywnej decyzji dla golimumabu jest brak badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Rekomendacje warunkowe wydano natomiast dla

<sup>10</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

finansowania certolizumabu pegol i golimumabu w ramach obecnie finansowanego programu „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”.

Odnaleziono także Stanowisko Rady Konsultacyjnej z 2009 roku, w którym zarekomendowano zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2016	Negatywna	Łuszczykowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol, CZP), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki a 200 mg, EAN 59099990734894, we wskazaniu: łuszczykowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych na ŁZS stwierdza, że w większości porównań pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF-alfa, dla wielu punktów końcowych wykazano statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu, a tylko dla jednego porównania w jednym punkcie końcowym i dla jednej dawki certolizumabu wykazano istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich, zwłaszcza w przypadku wysokiej heterogeniczności uwzględnianych w nim badań, nie można jednoznacznie wnioskować o mniejszej skuteczności ani o równoważności certolizumabu nad terapiami alternatywnymi, które obecnie są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce”.</p>
Certolizumab pegol	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna (warunkowa) <sup>11</sup>	Chorzy na ŁZS o przebiegu agresywnym.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki a 200 mg, EAN 59099990734894, we wskazaniu: łuszczykowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego Leczenie</p>

<sup>11</sup> Prezes Agencji rekomenduje finansowanie certolizumabu pegol w ramach już istniejącego Programu leczenia ŁZS pod warunkiem obniżenia kosztu terapii;

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia® (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę a 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, Prezes Agencji wskazał na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF-alfa.</p>
Golimumab	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna (warunkowa) <sup>12</sup>	Chorzy na ŁZS o przebiegu agresywnym.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi® (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi® (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie</p>

<sup>12</sup> Prezes Agencji rekomenduje finansowanie golimumabu nie w ramach oddzielnego programu lekowego a w ramach już istniejącego Programu leczenia ŁZS, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla chorego doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>
Etanercept, adalimumab, infliksymab	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009	Pozytywna	Łuszczycowe zapalenie stawów	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Inhibitory TNF-alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność inhibitorów TNF-alfa jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR. Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				leczonych chorych, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.

## 4 Interwencja – apremilast

Charakterystyka apremilastu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Otezla®* [14].

Produkt leczniczy Otezla® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 stycznia 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celgene Europe Limited. Produkt leczniczy Otezla® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o dawce 10, 20 i 30 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Otezla®**

<b>Kod ATC<sup>13</sup></b>	Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA32
<b>Działanie leku</b>	<p>Apremilast, doustny małowcząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co z kolei prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF-<math>\alpha</math>, IL8 23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Wymienione przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczykowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Otezla® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1) łuszczykowe zapalenie stawów:</b> podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.</li> <li><b>2) łuszczyca:</b> wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).</li> </ol> <p>W niniejszym opracowaniu poddano analizie wyłącznie chorych na ŁZS.</p>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Zalecana dawka produktu Otezla® to 30 mg dwa razy na dobę w podaniu doustnym, rano i wieczorem, mniej więcej co 12 godzin z posiłkiem lub bez. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie z następującym</p>

<sup>13</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>schematem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Dzień 1: 10 mg rano;</li> <li>⊗ Dzień 2: 10 mg, BID;</li> <li>⊗ Dzień 3: 10 mg rano, 20 mg po południu;</li> <li>⊗ Dzień 4: 20 mg, BID;</li> <li>⊗ Dzień 5: 20 mg rano, 30 mg po południu;</li> <li>⊗ Dzień 6 i kolejne: 30 mg, BID</li> </ul>
	<p>Produkt Otezla® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

## 5 Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [42] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [44] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy opisu problemu zdrowotnego oraz opisu leczenia można stwierdzić, że głównym celem leczenia ŁZS jest spowolnienie postępu choroby i umożliwienie choremu prawidłowego funkcjonowania poprzez zapobieganie niepełnosprawności i innym komplikacjom wynikającym ze specyfiki choroby. Sposób leczenia zależy od przebiegu choroby, między innymi od jej aktywności, stopnia uszkodzenia stawów oraz występowania chorób współistniejących. W praktyce klinicznej za najskuteczniejsze uważa się połączenie różnych metod postępowania, np. leczenia farmakologicznego z rehabilitacją. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie powikłaniom ŁZS, szczególnie w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzono analizę możliwych ścieżek terapeutycznych, zgodnie z którymi leczeni są chorzy na ŁZS a następnie dane te skonfrontowano z zapisami wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Otezla® oraz zapisami odnoszącymi się do apremilastu zawartymi



w najnowszych wytycznych klinicznych. Celem wprowadzenia apremilastu do praktyki klinicznej leczenia ŁZS nie jest zastąpienie żadnego z aktualnie stosowanych leków a uzupełnienie aktualnej ścieżki terapeutycznej o nową opcję leczenia. W związku z tym leki stosowane w aktualnej ścieżce terapeutycznej nie mogą stanowić komparatorów dla apremilastu w populacji docelowej określonej we wniosku refundacyjnym. Mimo to, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono jednak porównanie APR względem leków biologicznych.

Wykazano, że apremilast w wytycznych jest opisywany jako lek zalecany do stosowania u chorych z obwodową postacią ŁZS, z chorobami współistniejącymi, tych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi czy chorych, u których występuje zapalenie przyczepów ścięgniowych. Wytyczne GRAPPA z 2015 roku zawierają silną rekomendację do stosowania apremilastu po niepowodzeniu terapii LMPCh.

W rekomendacji SMC z 2015 roku opisano apremilast jako pierwszy w nowej klasie leków stosowanych w leczeniu ŁZS [54]. Jest to lek, którego mechanizm działania jest ukierunkowany na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10, podczas gdy na przykład leki biologiczne działają wyłącznie na jeden czynnik zapalny, tj. TNF-alfa [43].

Eksperti kliniczni powołani przez SMC do wyrażenia stanowiska w kwestii apremilastu uznali, że jest to lek nowoczesny, o unikalnym mechanizmie działania oraz jest podawany drogą doustną. W opinii ekspertów apremilast powinien być umiejscowiony w procesie leczenia ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Wskazano, że apremilast (biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne dostępne dla chorych, u których terapia tradycyjnymi LMPCh była nieskuteczna) stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia leków biologicznych. [54].

Za takim umiejscowieniem apremilastu w schemacie leczenia ŁZS przemawia także fakt, że zgodnie z danymi literaturowymi odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa wynosi około 50% [62, 66], a stosowanie leków z tej grupy związane jest z ryzykiem wystąpienia (bardzo często) m.in. takich zdarzeń niepożądanych jak zakażenia dróg oddechowych, leukopenii, niedokrwistości, zwiększenia stężenia lipidów, bólu głowy, bólu brzucha, nudności i wymiotów, wysypki, bóli mięśniowo-szkieletowych oraz odczynów

w miejscu infuzji. Zestawienie profili bezpieczeństwa przedstawione w rozdziale 6.19. wskazuje, iż APR jest lekiem bezpieczniejszym niż inhibitory TNF-alfa. Należy także zauważyć, że ma on dogodniejszą formę podania (tabletki doustne vs iniekcja).

**Uwzględniając usytuowanie APR w schemacie terapeutycznym oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na ŁZS brak jest obecnie refundowanego lub nierefundowanego komparatora dla APR.**

W celu wykazania korzyści ze stosowania apremilastu jako dodatkowej opcji w ścieżce terapeutycznej, umiejscowionej przed rozpoczęciem terapii lekami biologicznymi, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych, tj.:

- aktualnej: LMPCh → **leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC**
- nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu:  
LMPCh → **apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC**

Należy mieć przy tym na uwadze, że w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia chorych na ŁZS, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch spośród wymienionych powyżej inhibitorów TNF-alfa. Istotnym jest również, że porównanie ścieżek terapeutycznych będzie miało dla wnioskowania większe znaczenie na poziomie analizy ekonomicznej, w której efekty zdrowotne przełożone zostaną na koszty terapii.

Uznano również, iż w przypadku oceny opcji terapeutycznej mającej na celu wydłużenie schematu leczenia chorych, analiza ścieżek terapeutycznych jest bardziej zasadna niż porównanie z pojedynczym komparatorem. Zaproponowanie takiego podejścia wymaga przeprowadzenia metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu względem leków biologicznych<sup>14</sup>, w ramach podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki tej metaanalizy zostaną wykorzystane w części ekonomicznej niniejszego raportu. Zakładanym celem takiego postępowania jest umożliwienie stwierdzenia, czy wprowadzenie apremilastu do praktyki klinicznej leczenia aktywnej postaci ŁZS przed rozpoczęciem terapii lekami biologicznymi wpłynie korzystnie na wydłużenie czasu do rozpoczęcia stosowania leków biologicznych a tym samym odroczy w czasie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych

---

<sup>14</sup> omówienie wyników porównania APR vs leki biologiczne przedstawiono w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. W związku z założeniami niniejszej analizy kluczowe znaczenie dla całego raportu ma jednak porównanie ścieżek terapeutycznych.

---

nieodłącznie związanych z tego rodzaju leczeniem. Dodatkowo, analiza powinna wykazać wpływ zaproponowanego wydłużenia ścieżki terapeutycznej na jakość życia chorych.

Należy podkreślić, że taką samą metodykę analizy zaproponował podmiot odpowiedzialny we wniosku złożonym do NICE [59].

Należy jednak zaznaczyć, że w związku z uwagą zawartą w piśmie MZ sprawie minimalnych wymagań, zgodnie z którą należy porównać skuteczność i profil bezpieczeństwa apremilastu oraz leków biologicznych, wyniki metaanalizy sieciowej zostaną dodatkowo zinterpretowane jako wynik takiego porównania.

## **5.1 Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym**

Jak wspomniano powyżej, leki biologiczne zostały potraktowane jako komparatory w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę leków biologicznych finansowanych w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym**

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p><b>Adalimumab [12]</b></p> <p>Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-<math>\alpha</math>). Kod ATC: L04AB04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 8 września 2008 r.</p>	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p>	<p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b> – w leczeniu czynnego i postępującego ŁZS u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia łuszczyca;</li> <li>⊗ łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;</li> <li>⊗ ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;</li> <li>⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;</li> <li>⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>⊗ zapalenie błony naczyniowej oka.</li> </ul>	<p>Zalecana dawka produktu Humira® dla chorych z ŁZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: adalimumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie.</p>	<p>W ramach Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)</p>
<p><b>Etanercept [10]</b></p> <p>Leki</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Etanercept kompetywnie hamuje wiązanie TNF z</p>	<p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b> – w leczeniu czynnego i</p>	<p>Zalecana dawkowanie produktu Enbrel® dla chorych</p>	<p>W ramach Programu lekowego leczenie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) Kod ATC: L04AB01	Pfizer Limited Data dopuszczenia do obrotu: 3 lutego 2000 r.	powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów.	postępującego ŁZS u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.  <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia</li> <li>⊗ łuszczycyca;</li> <li>⊗ łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży.</li> </ul>	z łuszczycowym zapaleniem stawów polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu lub 50 mg raz w tygodniu.  Dawkowanie w programie lekowym: etanercept należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg.	łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)
<b>Golimumab [16]</b> Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- $\alpha$ ), Kod ATC: L04AB06	Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V Data dopuszczenia do obrotu: 1 października 2009 r.	Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- $\alpha$ ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonka.	<b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b> – w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie modyfikujące przebieg choroby było niewystarczające.  <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia</li> <li>⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</li> </ul>	Łuszczycowe zapalenie stawów - produkt Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.  Dawkowanie w programie lekowym: golimumab podaje się podskórnym w dawce 50 mg raz na miesiąc ( $\pm$ 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca.	W ramach Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p><b>Infliksymab [9]</b> Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF<math>\alpha</math>), Kod ATC: L04AB02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V Data dopuszczenia do obrotu: 13 sierpień 1999 r.</p>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.</p>	<p><b>Łuszczykowe zapalenie stawów</b> – w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>⊗ choroba Crohna u dorosłych;</li> <li>⊗ choroba Crohna u dzieci;</li> <li>⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>⊗ łuszczyca.</li> </ul>	<p>Łuszczykowe zapalenie stawów - produkt Remicade® należy podawać w dawce 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: infliksymab należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.</p>	<p>W ramach Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)</p>

## 6 Przegląd systematyczny

### 6.1 Źródła danych

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

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

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

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa apremilastu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>15</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

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

---

<sup>15</sup> Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

## 6.2 Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2., 6.4.2. i 6.5.2.

## 6.3 I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 6.3.1 Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ŁZS) oraz interwencji badanej (apremilast). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktu leczniczego. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3.



### 6.3.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>16</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [42]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 6.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh. <b>Komentarz:</b> ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nieodnalezienia odpowiednich publikacji wskazano populację szerszą niż zdefiniowaną jako docelową	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na łuszczycę
Interwencja	Apremilast w dawce 30 mg, 2 razy/dobę, w postaci tabletek powlekanych	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. APR w dawce 20 i 40 mg
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 6.3.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 238 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 6 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego włączono 7 przeglądów systematycznych (*Deeks 2015* [60], *Haber 2016* [61], *Kingsley 2015* [62], *Paccou 2015* [63], *Ramiro 2015* [64], *Ungrasert 2015* [66], *Ungrasert 2016* [65]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie*

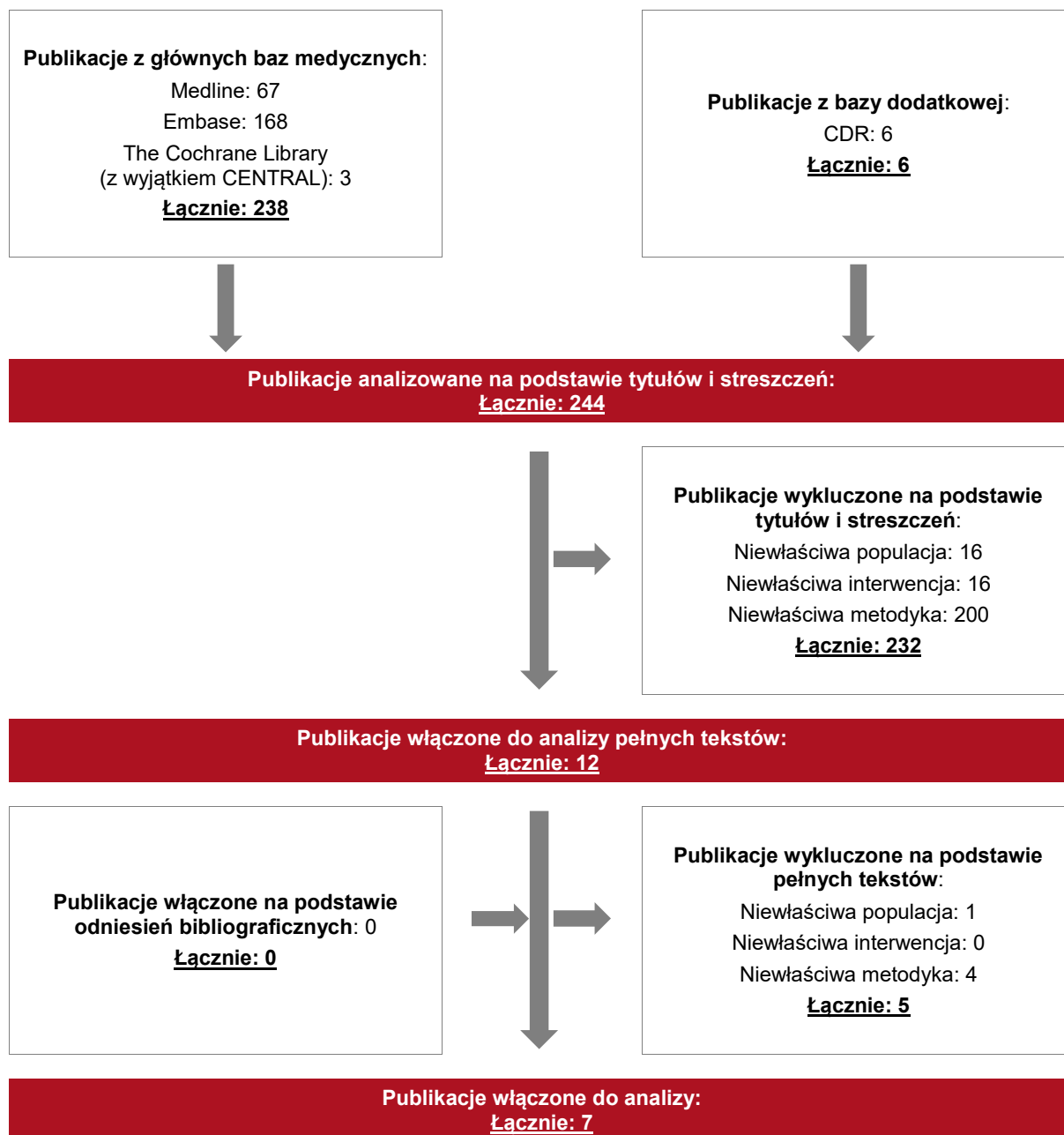
<sup>16</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [20]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

*minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.8 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 10.4.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż data ostatniego wyszukiwania we wskazanych przeglądach obejmowała okres maksymalnie do końca 2015 roku, dlatego przeglądy te mogły nie zawierać wszystkich kluczowych publikacji niezbędnych do uwzględnienia w niniejszej analizie. Do przeglądów włączano dane dotyczące porównania apremilastu względem placebo pochodzące bardzo często jedynie z doniesień konferencyjnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



## 6.4 II etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.4.1 Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

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

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

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

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla apremilastu w leczeniu ŁZS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3

## 6.4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

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

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh. <b>Komentarz:</b> ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nieodnalezienia odpowiednich publikacji wskazano populację szerszą niż zdefiniowaną jako docelową	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na łuszczycę
Interwencja	Apemilast w dawce 30 mg, 2 razy/dobę, w postaci tabletek powlekanych	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. APR w dawce 20 i 40 mg
Komparatory	Placebo <b>Komentarz:</b> w analizie problemu decyzyjnego wskazano na brak komparatora dla apemilastu. Placebo przyjęto w celu wykazania skuteczności i oceny bezpieczeństwa APR oraz w celu umożliwienia zestawienia wyników APR z wynikami dla pozostałych interwencji analizowanymi w ramach metaanalizy sieciowej (modelowanie efektu względem wspólnej referencji)	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ aktywność choroby;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

### 6.4.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 278 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 19 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 264 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, w której odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące apremilast względem placebo (w obydwu grupach +/- LMPCh):

- ⊗ **PALACE 1** (publikacja *Kavanaugh 2014* [67], publikacja *Kavanaugh 2015* [69], abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2014a* [68], abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2015a* [70], abstrakt konferencyjny *Zhang 2015* [71] oraz *NCT01172938* [76]);
- ⊗ **PALACE 2** (abstrakt konferencyjny *Cutolo 2013* [72] oraz *NCT01212757* [77]);

- ⊕ **PALACE 3** (publikacja *Edwards 2016* [74], abstrakt konferencyjny *Edwards 2015* [73], abstrakt konferencyjny *Birbara 2013a* [75] oraz *NCT01212770* [78]).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

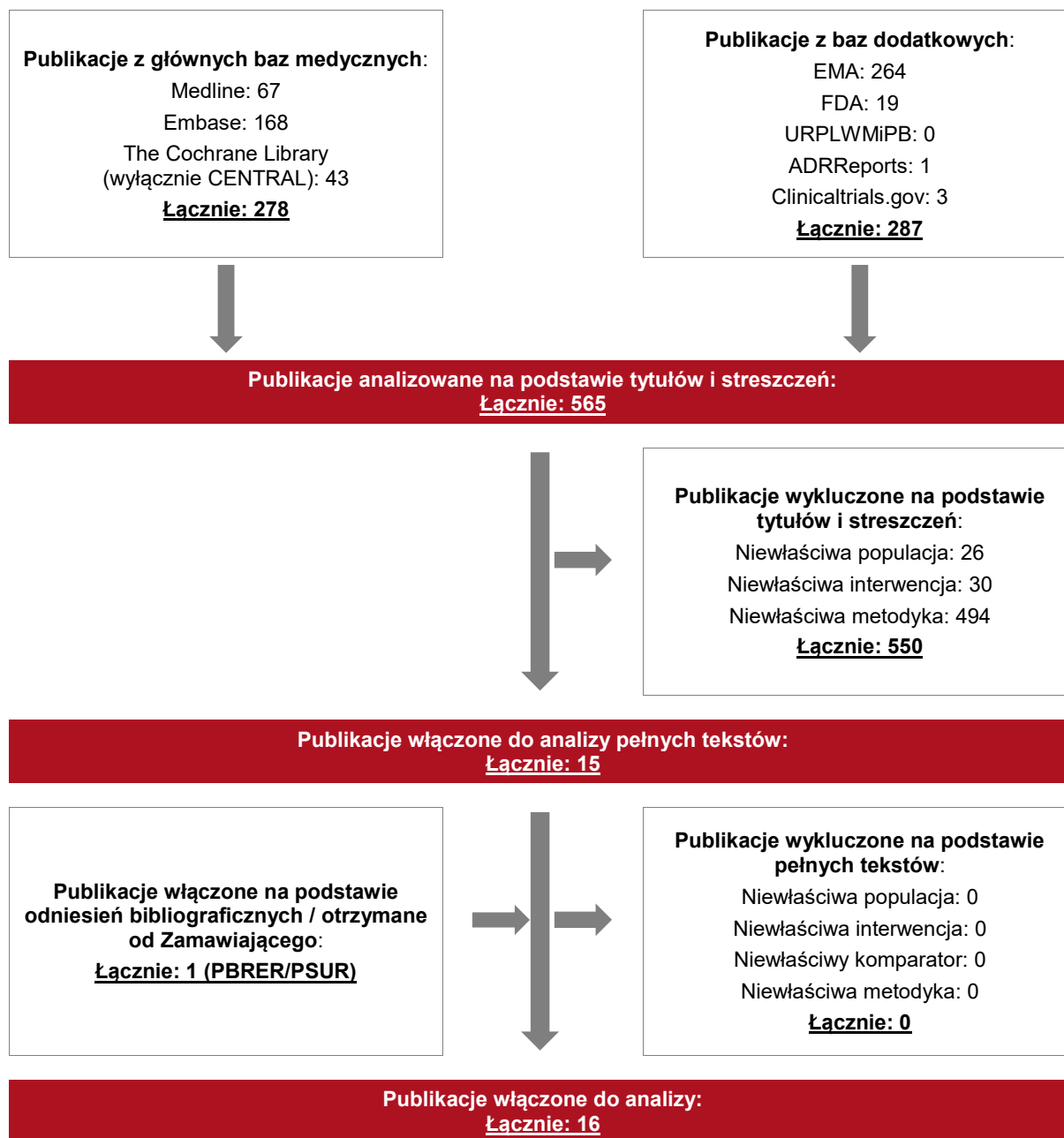
- ⊕ 1 publikację EMA (ChPL Otezla®) [14];
- ⊕ 1 publikację FDA (FDA 2015) [81];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [80].

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report*) [79], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 badania w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji uczestników i jedno badanie trwające, będące w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1. Przeszukanie rejestru badań klinicznych dostarczyło również dodatkowych danych do badań *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3*. Numery rekordów dla poszczególnych badań włączonych przedstawiono powyżej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Na etapie analizy pełnych tekstów nie wykluczono żadnego badania.

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**





## 6.5 III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa

W celu wykazania korzyści ze stosowania apremilastu jako dodatkowej opcji w ścieżce terapeutycznej, umiejscowionej przed rozpoczęciem leczenia biologicznymi LMPCh, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy klinicznej porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych, tj.:

- ⊗ **aktualnej:** LMPCh → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC
- ⊗ **nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu:** LMPCh → apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC.

Jak wspomniano wcześniej, porównanie z placebo dostarcza informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apremilastu w populacji docelowej, jednak pełna jego wartość terapeutyczna możliwa jest do określenia jedynie na podstawie analizy uwzględniającej włączenie go jako dodatkowej opcji do ścieżki terapeutycznej jako leczenie stosowane po LMPCh oraz przed lekami anty TNF-alfa.

Z powodu braku badań oceniających skuteczność tak zdefiniowanej ścieżki terapeutycznej uznano, że należy wykonać jej ocenę na podstawie badań zidentyfikowanych odrębnie dla apremilastu i poszczególnych leków anty TNF-alfa, w oparciu o odpowiednio przeprowadzone modelowanie efektu zdrowotnego. Modelowanie takie zostało przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej stanowiącej część raportu HTA dla leku Otezla®, natomiast sam przegląd systematyczny zmierzający do odnalezienia badań dla leków biologicznych – w ramach analizy klinicznej.

Tego rodzaju porównanie jest możliwe do przeprowadzenia na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network metaanalysis*).

Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. W celu odnalezienia badań dla inhibitorów TNF-alfa zdecydowano o wykonaniu przeglądu systematycznego badań dla adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w populacji chorych na ŁZS, stosujących uprzednio LMPCh, lecz nie poddanych uprzednio terapii lekami biologicznymi. Poszukiwano badań umożliwiających wykonanie NMA dla apremilastu i leków anty-TNF. Celem takiego postępowania były:

- ⊗ oszacowanie względnego efektu wszystkich leków analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej względem placebo, tak, aby następnie było możliwe na ich podstawie przeprowadzenie odpowiedniego modelowania;
- ⊗ porównanie APR względem leków biologicznych – w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r.

Do sieci włączono jedynie badania porównujące wymienione leki względem PLC, które w tym przypadku stanowi wspólną referencję dla wszystkich leków analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej.

### 6.5.1 Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ŁZS) oraz analizowanych opcji terapeutycznych (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab). Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących badań pierwotnych (CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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

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

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których zostanie przygotowana metaanaliza sieciowa.

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2.2.

## 6.5.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

**Tabela 8.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh. <b>Komentarz:</b> ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nieodnalezienia odpowiednich publikacji wskazano populację szerszą niż zdefiniowaną jako docelową	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na łuszczycę
Interwencje	Finansowane w Polsce w ramach programu lekowego, leki z grupy anty-TNF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• ETA we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</li> <li>• GOL podskórnym w dawce 50 mg raz na miesiąc (<math>\pm</math> 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca,</li> <li>• INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.</li> </ul> <b>Komentarz:</b> w przypadku braku badań dla podanych interwencji w dawkowaniu wskazanym powyżej, do analizy włączano także badania dla dawkowania w leczeniu ŁZS wskazanego w ChPL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu;</li> <li>• GOL podskórnym w dawce 50 mg raz na miesiąc, można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach;</li> <li>• INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni;</li> <li>• ADA we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Komparator	PLC	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne z danymi otrzymanymi od Zamawiającego dla APR.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ACR 20, ACR50, ACR75;</li> <li>⊗ PsARC;</li> <li>⊗ PASI-50, PASI-75, PASI-90;</li> <li>⊗ HAQ-DI;</li> </ul>	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HAQ- DI zależnie od odpowiedzi PsARC;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane ogółem oraz biegunka, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych<sup>17</sup>.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zbieżny okres obserwacji: 12, 14, 16 i 24 tygodnie.</li> </ul>	
Metodyka	<p>Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne</p>
	<p>Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski</p>

### 6.5.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 902 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 publikacji spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.5.2.:

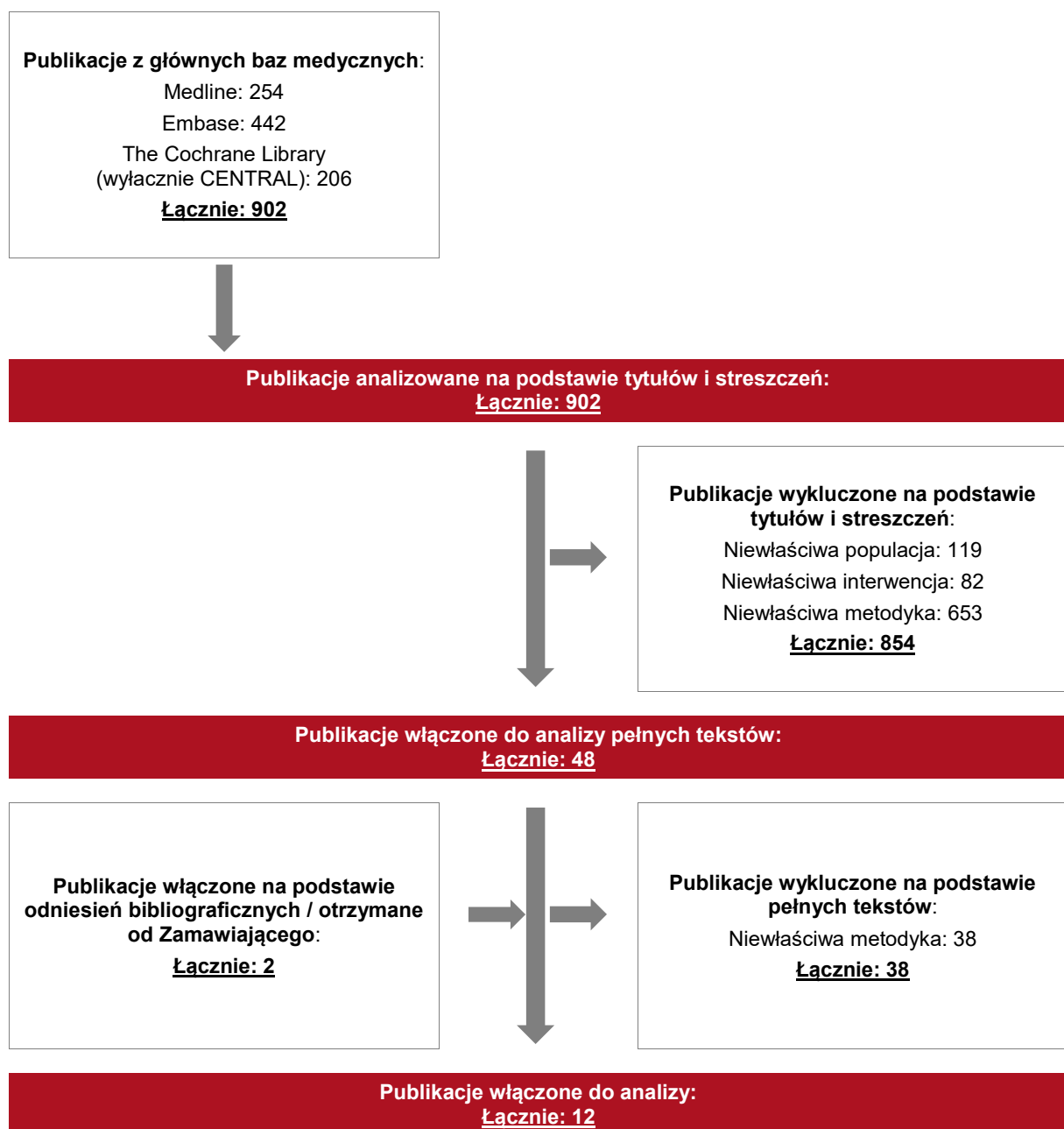
- ⊗ dla porównania ADA vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *ADEPT* (publikacja *Mease 2005* [91] i *Gladman 2007a* [86]) oraz badanie *Genovese 2007* [85];
- ⊗ dla porównania ETA vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *Mease 2000* [89] (wraz z publikacją *Fransen 2006* [84]) oraz badanie *Mease 2004* [90];
- ⊗ dla porównania INF vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *IMPACT* (publikacja *Antoni 2005* [82] wraz z publikacją *Fransen 2006*) oraz badanie *IMPACT 2* (publikacja *Antoni 2005a* [83]);
- ⊗ dla porównania GOL vs PLC włączono 1 badanie (2 publikacje): badanie *GO-REVEAL* (publikacja *Kavanaugh 2009* [87], publikacja *Kavanaugh 2013a* [88]).

Od Zamawiającego otrzymano również publikację *Rodgers 2011* [92], w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC.

<sup>17</sup> uwzględniono najważniejsze zdarzenia niepożądane, charakterystyczne dla APR.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III**



---

## 6.6 Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [20]. W załączniku 10.9 (Tabela 196) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [30].

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [24] (wzór skali w załączniku 10.9,

Tabela 198).

## 6.7 Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali HAQ-DI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

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

Dla wspólnych punktów końcowych z badań *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3* wykonano metaanalizę. Dane cząstkowe wykorzystane do tego celu przedstawiono w formie tabelarycznej wraz z wykresami typu *forest plot* w załączniku 10.7.<sup>18</sup>

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

---

<sup>18</sup> w przypadku danych dotyczących wyników w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi uzyskanych od Zamawiającego nie było możliwe przedstawienie wykresów typu *forest plot* ponieważ otrzymano wyłącznie dane skumulowane z badań *PALACE 1-3*, bez rozbicia na wyniki poszczególnych badań



**Tabela 9.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

Źródło: opracowanie własne

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 16 tygodniu w badaniu *PALACE 2* parametr OR wyniósł 2,03 (95% CI: 1,21; 3,41), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych APR jest 2,03 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła 0,13 (95% CI: 0,04; 0,23), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu

końcowego było o 13% większe w grupie leczonej APR niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 8 (95% CI: 5; 25), co oznacza, że należy poddać 8 chorych leczeniu APR zamiast zastosować PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w czasie 16 tygodni. Niska wartość parametru NNT tj. poniżej 10, świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. zdarzenia niepożądane ogółem) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkiego bakteryjnego zakażenia rany w badaniu *PALACE 1* w czasie 24 tygodni parametr OR wyniósł 0,14 (95%CI: 0,003; 6,82), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej APR stanowi 14% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95%CI: -0,02; 0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej APR niż w grupie leczonej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

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

W publikacjach wyniki dla apremilastu dotyczące 16 tygodni obserwacji zostały przedstawione dla porównania APR vs PLC. W 16 tygodniu część chorych z grupy placebo a w 24 tygodniu pozostali chorzy z tej grupy zostali rerandomizowani do terapii APR. W związku z tym wyniki przedstawione przede wszystkim dla 24 tygodni obserwacji dotyczą grup zależnych. Obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazanie istotnej statystycznie różnicy w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych nie jest prawidłowe w przypadku braku danych jednostkowych. W niniejszej analizie ocena różnicy

poniędzy grupami może być jednak oparta wyłącznie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji, co stanowi pewne jej ograniczenie.

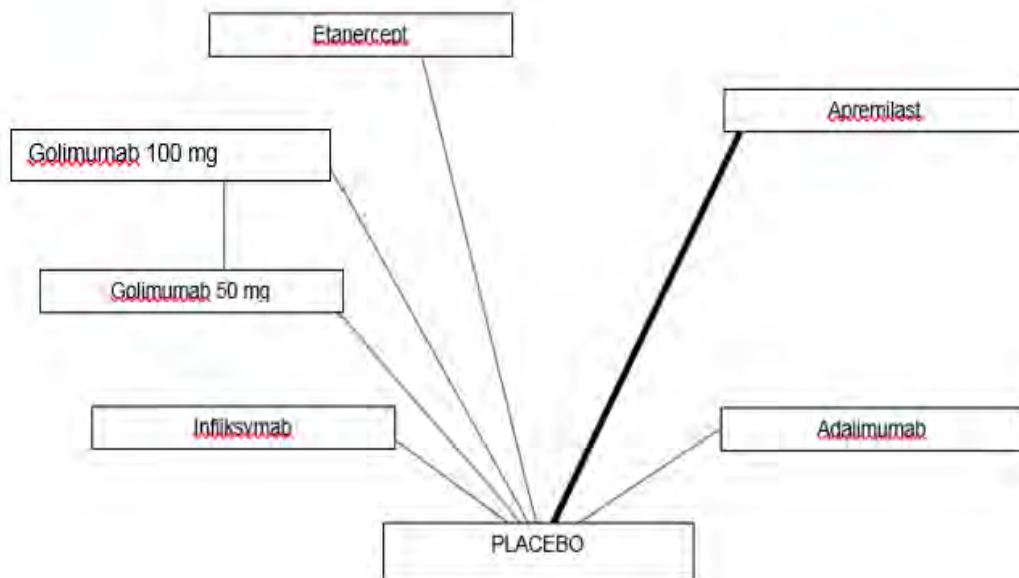
### 6.7.1 Metodyka metaanalizy sieciowej

W rozdziale 6.15 zaprezentowano wykorzystane w przygotowaniu metaanalizy sieciowej dane pochodzące z badań odnalezionych w czasie przeglądu systematycznego oraz otrzymane od Zamawiającego. Wyniki metaanalizy przedstawiono w rozdziale 6.16. Arkusze zawierające szczegółowe obliczenia wykonane przez Zamawiającego zostaną dostarczone wraz z Wnioskiem.

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa. Wyniki przedstawiono w ramach modelu efektów stałych (ang. *fixed effects*), który pozwala na dokładniejsze dopasowanie danych.

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat zastosowanej metaanalizy sieciowej. Każda linia prezentuje opcje terapeutyczne bezpośrednio porównywane w odnalezionych badaniach.

**Rysunek 5.**  
**Schemat metaanalizy sieciowej**



NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa [29]. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne). Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wnioskowania bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

$H_i$  – zdanie deklarujące słuszność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

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

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI<sup>19</sup> nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo wystąpienia rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

---

<sup>19</sup> przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności

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

Zgodnie z pierwotnym założeniem analizy klinicznej, w analizie przedstawiono wyniki NMA dotyczące skuteczności, jednak ze względu na fakt, iż leki biologiczne nie były rozpatrywane jako komparator dla apremilastu, odstąpiono od ich interpretacji dla takiego porównania a jako że wyniki metaanalizy sieciowej w głównej mierze miały służyć modelowaniu efektu ścieżek terapeutycznych, nie przeprowadzono NMA dla bezpieczeństwa.

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie minimalnych wymagań zinterpretowano wyniki NMA dla skuteczności przedstawione w analizie oraz uzupełniono ją o wyniki NMA dotyczące bezpieczeństwa.

## 6.8 Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji przedstawione w rozdziale 6.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Haber 2016*, *Ungprasert 2016*, *Deeks 2015*, *Kingsley 2015*, *Paccou 2015*, *Ramiro 2015* i *Ungprasert 2015*.

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Wyjątek stanowiła publikacja *Paccou 2015*, która spełniła 4 na 5 możliwych kryteriów (brak oceny krytycznej badań włączonych do analizy). Przeglądy *Haber 2016*, *Deeks 2015*, *Kingsley 2015* i *Paccou 2015* zostały zakwalifikowane do kategorii IB według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zaś przeglądy *Ungprasert 2016*, *Ramiro 2015* i *Ungprasert 2015* do kategorii IA (przeglądy z metaanalizą).

We wszystkich odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki badania *PALACE 1* a ponadto w przeglądach *Deeks 2015*, *Kingsley 2015*, *Paccou 2015* i *Ramiro 2015* uwzględniono również badania *PALACE 2* i *PALACE 3*. Celem przeglądów *Deeks 2015*

i *Haber 2016* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu w leczeniu chorych na łuszczycę i ŁZS. Celem przeglądów *Kingsley 2015*, *Paccou 2015* i *Ramiro 2015* była zaś aktualizacja danych na temat leków stosowanych w leczeniu ŁZS w celu usystematyzowania wiedzy lub aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia ŁZS. W przeglądach tych wskazano na większą skuteczność APR w porównaniu do PLC w zakresie odpowiedzi ACR20, poprawy jakości życia ocenianej w skali HAQ-DI<sup>20</sup>, zmniejszenia tkliwości i obrzęku stawów czy zmniejszenia aktywności choroby mierzonej DAS-28<sup>21</sup>. Podkreślono również utrzymywanie się korzystnych efektów zdrowotnych także w dłuższym okresie obserwacji. Wskazano też na korzystny profil bezpieczeństwa APR.

Celem przeglądu *Ungprasert 2015* było porównanie skuteczności dostępnych leków biologicznych u chorych na ŁZS, którzy doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie tradycyjnymi LMPCh lub NLPZ. Zaś celem przeglądu *Ungprasert 2016* było porównanie skuteczności leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa u chorych, u których inhibitory TNF okazały się być nieskuteczne bądź nie były tolerowane. W przeglądzie z 2015 roku wykazano, że tradycyjne inhibitory TNF-alfa wykazują wyższą skuteczność pod względem ACR20 w porównaniu z APR. W przeglądzie z 2016 roku w ramach analizy porównano pośrednio abatacept, sekukinumab, ustekinumab i apremilast w leczeniu chorych na ŁZS, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź lub brak tolerancji na terapię inhibitorami TNF-alfa i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Autorzy obu przeglądów podkreślają jednak, że analiza posiada ograniczenia (np. mała liczba badań włączonych) i konieczne jest wykonanie bezpośrednich porównań w celu potwierdzenia uzyskanych przez nich wyników.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 10.4.

<sup>20</sup> ang. *Health Assessment Questionnaire–Disability Index* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności

<sup>21</sup> ang. *28-joint Disease Activity Score* – wskaźnik oceny aktywności choroby (ocena 28 stawów)

## 6.10 Włączone badania pierwotne dla apremilastu

### 6.10.1 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania randomizowane (*PALACE 1*, *PALACE 2*, *PALACE 3*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo APR względem PLC. Faza kontrolowana była w badaniach co najmniej podwójnie zaślepiona (w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2* potrójnie zaślepiona próba), natomiast faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia była otwarta. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (w badaniach nie przedstawiono opisu zaślepienia).

Łącznie okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił do 5 lat. Do 24 tygodnia prowadzono fazę kontrolowaną PLC, przy czym chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem badania poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu – chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzieloną na początku badania. Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1). Następnie wszystkich chorych włączono do kolejnej podwójnie zaślepionej aktywnej fazy badania, trwającej 28 tygodni (łącznie do 52 tygodni). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez kolejne 4 lata.

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, z występującymi co najmniej 3 obrzękniętymi i 3 tkliwymi stawami, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne.

Liczebność populacji w badaniach *PALACE 1-3* była stosunkowo wysoka i wynosiła łącznie 336 chorych w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* oraz 321 chorych w badaniu *PALACE 2*.

W badaniach włączonych do analizy chorzy w grupie badanej otrzymywali APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy na dobę. W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do



---

czasu osiągnięcia dawki docelowej). W grupie kontrolnej chorzy stosowali PLC. W badaniach uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg.

W badaniach *PALACE 1-3* chorzy mogli kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nieprzekraczającej 25 mg/tydzień, leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazynę w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę, o ile w czasie kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) oraz leków z grupy NLPZ (stosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania). Dodatkowo w badaniu *PALACE 3* w ramach terapii miejscowej dozwolone było zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszczeniowych opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów niebędących lekami (z wyjątkiem 24 godzin przed wizytą w ramach badania).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.5).

---



**Tabela 10.**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie*	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (APR+LMPCh)***	Komparator (PLC+LMPCh)
PALACE 1	RCT, potrójnie zaślepione / otwarte** IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 4/5	Łącznie do 5 lat: do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata.	Dorośli chorzy, u których obecna jest aktywna postać ŁZS, występują co najmniej 3 obrzęknięte i 3 tkliwe stawy i u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne.	N=168 (grupa badana)  N=168 (grupa kontrolna)	APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej).	PLC
						<b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę lub terapię skojarzoną o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 16 tygodni i przez co najmniej 4 tygodnie otrzymywali stabilną dawkę (metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nie przekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę). Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 1 miesiąc) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie).	

Badanie*	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (APR+LMPCh)***	Komparator (PLC+LMPCh)
PALACE 2	RCT, potrójnie zaślepione / otwarte** IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 4/5	Łącznie do 5 lat: do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata.	Dorośli chorzy, u których obecna jest aktywna postać ŁZS, występują co najmniej 3 obrzęknięte i 3 tkliwe stawy i u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh.	N=162 (grupa badana)  N=159 (grupa kontrolna)	APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie	PLC
						<b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę, leki z grupy NLPZ w stabilnych dawkach, leki narkotyczne oraz niskie dawki kortykosteroidów doustnych.	
PALACE 3	RCT, podwójnie zaślepione / otwarte** IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 4/5	Łącznie do 5 lat: do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata.	Dorośli chorzy, u których obecna jest aktywna postać ŁZS, występują co najmniej 3 obrzęknięte i 3 tkliwe stawy i u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne.	N=167 (grupa badana)  N=169 (grupa kontrolna)	APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej).	PLC
						<b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli w czasie trwania badania kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nie przekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Po 24. t badania dozwolone było 1 obniżenie dawki	

Badanie*	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (APR+LMPCh)***	Komparator (PLC+LMPCh)
						<p>LMPCh.</p> <p>Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania).</p> <p>W ramach terapii miejscowej dozwolone było jedynie zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszcających opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów nie będących lekami (z wyjątkiem 24 godzin przed wizytą w ramach badania).</p>	

\* faza podwójnie zaślepiona (faza kontrolowana PLC), faza otwarta (faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia)

\*\* w badaniu uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg

\*\*\* chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu (ang. *early escape*). Chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzieloną na początku badania. Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1). Następnie wszystkich chorych włączono do kolejnej podwójnie zaślepionej aktywnej fazy badania, trwającej 28 tygodni (łącznie do 52 tygodni).

## 6.10.2 Punkty końcowe

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

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

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

W ramach analizy wyników przedstawiono dane dla populacji docelowej (chorzy nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi) oraz dodatkowo, dla populacji ogólnej i pozostałych podgrup. Wyniki, które nie dotyczyły ściśle populacji docelowej zaprezentowano w celu umożliwienia całościowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Uzasadnienie dla takiego sposobu postępowania stanowi również fakt o dostępności wyników dla populacji docelowej wyłącznie dla części punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do analizy.

Analizie poddano następujące punkty końcowe (czcionką pogrubioną oznaczono te, które zostały przedstawione dla populacji docelowej, tj. w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi):

- ⊕ **odpowiedź na leczenie**
  - ⊕ **zgodnie z kryteriami ACR**
    - ⊕ **ACR20;**
    - ⊕ **ACR50;**
    - ⊕ **ACR70;**
  - ⊕ zgodnie z kryteriami EULAR
    - ⊕ dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR;
  - ⊕ **zgodnie z kryteriami PsARC**
- ⊕ **jakość życia**
  - ⊕ **zmiana wyniku w skali HAQ-DI (w tym MCID w skali HAQ-DI  $\geq 0,13$  i  $\geq 0,30$ );**

- ⊗ **zmiana wyniku w skali HAQ-DI w zależności od obecności odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC;**
- ⊗ zmiana wyniku w skali SF-36 (PF i PCS);
- ⊗ aktywność choroby
  - ⊗ zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (z wykorzystaniem poziomu CRP);
  - ⊗ zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI;
  - ⊗ zmiana stężenia CRP;
  - ⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego;
  - ⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
- ⊗ zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ liczba tkliwych stawów;
- ⊗ ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES;
- ⊗ ocena stopnia ciężkości zapalenia palców (*dactylitis*);
- ⊗ **wynik w skali PASI (PASI-50 i PASI-75);**
- ⊗ zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie oparto o dane z populacji chorych na wczesne stadium raka gruczołu krokowego, w których podano, iż  $NNT > 20$  świadczy o małej sile interwencji, przyjęto jednak konserwatywnie, że w zaawansowanym stadium nowotworu zasadne będzie założenie, iż wartość niższa może świadczyć już o małej sile interwencji. W związku z powyższym jako punkt odniesienia przyjęto wartość 10 [31, 32]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje oraz określenie ich istotności klinicznej.

**Tabela 11.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy			PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3
<b>Skuteczność</b>					
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<b>ACR20</b>	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg., 104 tyg. oraz 156 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Nie oceniano</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
		Chorzy leczeni wcześniej lekami biologicznymi	Oceniano w czasie 16 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg.
		Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi	Oceniano w czasie 16 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg.
		Chorzy stosujący jednocześnie konwencjonalne LMPCh	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg.
		Chorzy nie stosujący jednocześnie konwencjonalnych LMPCh	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg.
	<b>ACR50</b>	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg., 104 tyg. oraz 156 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	<b>ACR70</b>	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg., 104 tyg. oraz 156 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.

Punkt końcowy			PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	Dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR		Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.
	PsARC	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.
<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>		<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	
Jakość życia	Zmiana wyniku w skali HAQ-DI	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg., 104 tyg. oraz 156 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 40 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	Zmiana wyniku w skali HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC	<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi z odpowiedzią PsARC</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi bez odpowiedzi PsARC</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	MCID w skali HAQ-DI	≥0,13	Oceniano w czasie 16 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 tyg.
		≥0,30	Oceniano w czasie 16 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
	Zmiana wyniku w skali SF-36	Zdrowie fizyczne	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.

Punkt końcowy		PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3
	PCS	Oceniano w czasie 52 tyg.	Oceniano w czasie 52 tyg.	Nie oceniano
Aktywność choroby	Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg., 104 i 156 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
	DAS-28 <2,6 pkt	Oceniano w czasie 24 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg. i 104 tyg.
	Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.
	Zmiana stężenia CRP	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg. i 52 tyg.
	Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg. i 52 tyg.
	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 52 tyg.
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS		Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. i 24 tyg.
Liczba obrzękniętych stawów		Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg., 40 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
Liczba tkliwych stawów		Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg., 40 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
Ocena zapalenie przyczepów	Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.



Punkt końcowy		PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3	
ścięgniastych i zapalenia palców	Ocena stopnia ciężkości zapalenia palców	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	
	Poprawa w skali MASES $\geq$ 20%	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	
	Redukcja nasilenia zapalenia palców $\geq$ 1pkt	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	
	Wynik w skali MASES równy 0	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	Wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców równy 0	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	
Wynik w skali PASI	PASI-50	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 24 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Oceniano w czasie 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	PASI-75	Populacja ogółem	Oceniano w czasie 24 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Oceniano w czasie 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 52 tyg. oraz 104 tyg.
		<u>Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>	<u>Oceniano w czasie 16 tyg.</u>
	Wynik w skali PASI		Oceniano w czasie 16 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
FACIT (zmęczenie)		Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 52 tyg.	
<b>Bezpieczeństwo</b>					

Punkt końcowy	PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 24 tyg., 52 tyg., 104 tyg. i 156 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg., 52 tyg. i 104 tyg.

**Tabela 12.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań PALACE 1-3**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Odpowiedź ACR20	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>* <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> <li>* <math>\geq 20\%</math> poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	PALACE 2 (NCT01212757)			
	PALACE 3 (NCT01212770)			
Odpowiedź ACR50	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>
	PALACE 2 (NCT01212757)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>⊗ ≥ 50% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>	leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Kryteria które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy
Odpowiedź ACR 70	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>⊗ ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>⊗ ≥ 70% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kryteria które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy</p>
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)			
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)			
Odpowiedź według kryteriów EULAR	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	<p>Odpowiedź według kryteriów EULAR oznacza poprawę w aktywności choroby oraz osiągnięcie niższego stopnia nasilenia aktywności choroby w oparciu o wynik DAS28.</p> <p>Dobrą odpowiedź definiowano jako poprawę (obniżenie) wyniku DAS28 o ponad 1,2 pkt w porównaniu do wartości</p>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Odpowiedź według</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	początkowej oraz osiągnięcie wyniku wynoszącego nie więcej niż 3,2 pkt. Umiarkowaną odpowiedź według kryteriów EULAR definiowano jako:	większa skuteczność leczenia.	kryteriów EULAR jest związana z oceną aktywności choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* poprawę (obniżenie) wyniku DAS28 o ponad 0,6 pkt ale nie więcej niż o 1,2 pkt oraz osiągnięcie wyniku wynoszącego nie więcej niż 5,1 pkt;</li> <li>* poprawę (obniżenie) wyniku DAS28 o ponad 1,2 pkt oraz osiągnięcie wyniku wynoszącego powyżej 3,2 pkt.</li> </ul>		
Odpowiedź według kryteriów PsARC	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów PsARC definiowano jako poprawę w co najmniej 2 z 4 pomiarów (przy czym co najmniej jeden z nich musi obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) i brak pogorszenia wyniku dla następujących 4 pomiarów:	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Odpowiedź według kryteriów PsARC jest związana z oceną aktywności choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* liczba tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>* liczba obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> <li>* ogólna ocena aktywności choroby według chorego (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby);</li> <li>* ogólna ocena aktywności choroby według lekarza (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby);</li> </ul> <p>Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych.  Poprawę lub pogorszenie w ogólnej ocenie aktywności choroby definiowano jako odpowiednio obniżenie lub zwiększenie wyniku o co najmniej 20 mm na skali VAS w porównaniu do wartości początkowych.		
HAQ-DI	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	HAQ-DI jest to wypełniany przez chorego kwestionariusz, składający się z 20 pytań które odnoszą się do 8 domen: ubieranie się/ dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, poruszanie się, higiena, zdolność chwytania, sięganie i czynności codzienne.  Chorzy oceniają swoją zdolność do wykonywania powyższych czynności w czasie ostatniego tygodnia w oparciu o następujące kryteria:	Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego.  Im większa poprawa wyniku kwestionariusza HAQ-DI tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI wynosi co najmniej 0,13 pkt [33].  Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI wynosi co najmniej 0,30 pkt [35].  (w badaniach włączonych analizowano minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku na dwóch poziomach)
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* brak jakichkolwiek trudności (0);</li> <li>* z pewnymi trudnościami (1);</li> <li>* z trudnością (2);</li> <li>* brak możliwości wykonania czynności (3);</li> </ul>		
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Punkty przyznane każdej z czynności są sumowane i obliczany jest całkowity wynik średni mieszczący się w zakresie od 0 do 3, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności a wynik 3 oznacza upośledzenie wykonywania ocenianych czynności o ciężkim stopniu nasilenia, wysoki stopień braku samodzielności i niepełnosprawność.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SF-36	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>Kwestionariusz SF-36 (wersja 2) jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się z 36 pytań w 8 domenach: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, vitalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne.</p> <p>W analizach wykorzystywany jest wynik znormalizowany (kalibracja - 50 wynik średni, 10 odchyleni standardowe).</p> <p>Wyższy wynik oznacza wyższy poziom funkcjonalności. Domena funkcjonowanie fizyczne ocenia ograniczenia chorego w wykonywaniu czynności fizycznych związane z problemami zdrowotnymi.</p> <p>PCS jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne [38].</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im większa poprawa wyniku tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Najmniejsza istotna klinicznie poprawa oceny stanu zdrowia psychicznego według kwestionariusza SF-36 wynosi 3,0 punkty [34]. W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 5-10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [3].</p>
	PALACE 2 (NCT01212757)			
	PALACE 3 (NCT01212770)			
DAS28	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>DAS28 służy do pomiaru stopnia nasilenia objawów choroby w określonym czasie w oparciu o następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba tkliwych stawów (28 stawów);</li> <li>⊗ liczba obrzękniętych stawów (28 stawów, bez stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu biodrowego lub stawów poniżej kolana);</li> <li>⊗ stężenie białka CRP;</li> <li>⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego;</li> </ul> <p>Wynik DAS28 (CRP) mieści się w zakresie od 0 do około 10, przy czym górna granica zależy od najwyższego możliwego stężenia CRP.</p> <p>Wynik DAS28 powyżej 5,1 oznacza wysoki stopień aktywności choroby a wynik poniżej 3,2 oznacza niski stopień aktywności choroby. Wynik poniżej 2,6 oznacza remisję kliniczną.</p>	<p>Im niższy wynik DAS28 tym niższy stopień aktywności choroby i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w analizowanej populacji chorych.</p> <p>DAS28 służy do pomiaru stopnia nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy</p>
	PALACE 2 (NCT01212757)			
	PALACE 3 (NCT01212770)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
CDAI	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	<p>CDAI to złożony wskaźnik obliczany w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczbę tkliwych stawów (28 stawów);</li> <li>⊗ liczbę obrzękniętych stawów (28 stawów);</li> <li>⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego;</li> <li>⊗ ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza.</li> </ul> <p>Wynik CDAI mieści się w zakresie od 0 do 76.</p> <p>Ustalono następujące wartości graniczne dla oceny aktywności choroby według CDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≤ 2,8 pkt - remisja choroby;</li> <li>⊗ &gt; 2,8 i ≤ 10 pkt - niska aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt; 10 i ≤ 22 pkt - umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>⊗ &gt; 22 pkt - wysoka aktywność choroby.</li> </ul>	<p>Im niższy wynik tym mniejsza aktywność choroby i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w analizowanej populacji chorych.</p> <p>W przypadku chorych na RZS na MCID dla wyniku CDAI uznaje się zmianę wyniku o 5 punktów [27]</p>
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)			
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)			
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	<p>Ogólna ocena aktywności choroby według chorego była mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby.</p> <p>Poprawę lub pogorszenie w ogólnej ocenie aktywności choroby definiowano jako odpowiednio obniżenie lub zwiększenie wyniku o co najmniej 20 mm na skali VAS w porównaniu do wartości początkowych.</p>	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Aktywność choroby oceniana przez chorego jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza była mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Aktywność choroby oceniana przez badacza końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Poprawę lub pogorszenie w ogólnej ocenie aktywności choroby definiowano jako odpowiednio obniżenie lub zwiększenie wyniku o co najmniej 20 mm na skali VAS w porównaniu do wartości początkowych.		
Nasilenie bólu w ocenie chorego	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	W czasie oceny proszono chorego o umieszczenie pionowej linii na skali VAS (100 mm), przy czym granica po lewej stronie skali (0) oznaczała brak bólu a granica umieszczona po prawej stronie (100) oznacza ból o najwyższym, wyobraźalnym stopniu nasilenia. Odległość między granicą po lewej stronie a linią umieszczoną przez chorego podawano w milimetrach.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Ocena zmniejszenia nasilenia bólu wydaje się kluczowa dla chorego. Za klinicznie istotną uważa się zmianę o 10 punktów (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w stosunku do wartości początkowych) [21]
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)			
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)			



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
Obrzęknięte i tkliwe stawy	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>Ocenie poddawano liczbę tkliwych stawów (78 stawów) i liczbę obrzękniętych stawów (76 stawów).</p> <p>Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych.</p>	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wpływa na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z liczbą tkliwych i obrzękniętych stawów można uznać za istotne klinicznie.</p>		
	PALACE 3 (NCT01212770)				MASES	PALACE 1 (NCT01172938)
MASES	PALACE 1 (NCT01172938)	<p>Na podstawie wyniku MASES oceniany jest stan zapalny w obrębie przyczepów ścięgnistych. Oceny dokonuje się w oparciu o nasilenie bólu w miejscach przyczepu ścięgien lub więzadeł do kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* pierwszy staw żebrowo-chrzęstny (prawy/ lewy);</li> <li>* siódmy staw żebrowo-chrzęstny (prawy/ lewy);</li> <li>* przedni i tylny staw kolca biodrowego (lewy, prawy);</li> <li>* grzebień kości biodrowej (prawy, lewy);</li> <li>* piąty wyrostek kolczysty;</li> <li>* bliższy przyczep ścięgna Achillesa (prawy, lewy).</li> </ul> <p>Wynik MASES mieści się w zakresie od 0 do 13 i określa w ilu z ocenianych 13 miejsc występuje ból.</p> <p>Częstość występowania zmiany wyniku w skali MASES o co</p>	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>W skali MASES oceniany jest stan zapalny przyczepów ścięgnistych mający wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.</p>		
	PALACE 2 (NCT01212757)					

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	najmniej 20% definiowano jako odsetek chorych z obecną entezopatią, u których odnotowano poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% względem wartości początkowych.  W badaniach oceniano także częstość występowania poprawy wyniku w skali MASES do wartości 0 u chorych z obecną entezopatią.		
Zapalenie palców (ang. <i>dactylitis</i> )	<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie palców charakteryzuje obrzęk całego palca dłoni lub stopy. Ocenie poddawano każdy palec dłoni i stóp, przy czym wynik 0 oznaczał brak stanu zapalnego a wynik 1 obecność zapalenia. Wynik jest sumą poszczególnych ocen dla każdego z palców, mieści się w zakresie od 0 do 20 i oznacza liczbę palców z obecnym stanem zapalnym.  W badaniu oceniano także odsetek chorych z występującym stanem zapalnym palców u których odnotowano poprawę wyniku o co najmniej 1 punk. Ocenie poddano także częstość występowania poprawy wyniku do wartości 0.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Stan zapalny palców ma wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane ze stanem zapalnym palców można uznać za istotne klinicznie.
	<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)			
	<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)			
PASI-50	<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014)	Wynik w skali PASI określano jedynie dla chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała. Wynik w skali PASI mieści się w zakresie 0-72 pkt, przy czym wyższy wynik oznacza większy stopień nasilenia objawów choroby.  PASI-50 definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej	Im większa częstość występowania PASI-50 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)</p>	<p>PASI-50 definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p>		<p>znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
<p><b>PASI-75</b></p>	<p><i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014)</p>	<p>Wynik w skali PASI określano jedynie dla chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała. Wynik w skali PASI mieści się w zakresie 0-72 pkt, przy czym wyższy wynik oznacza większy stopień nasilenia objawów choroby. PASI-75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI-75 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>PALACE 3</i> (NCT01212770)</p>	<p>PASI-75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej u chorych u których łuszczycyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p>Skala PASI jest połączeniem oceny nasilenia łuszczycy w oparciu o następujące kryteria: rumień (zaczerwienienie), stwardnienie (grubość płytki) i złuszczenie, które oceniano od 0 (brak) do 4 (bardzo ciężki stopień nasilenia), oraz oceny procenta powierzchni zajętej chorobowo (oceniano od 0 - brak do 6 - zajecie od 90 do 100%).</p> <p>Ocenie w skali PASI podlegają 4 powierzchnie ciała: głowa, ramiona, tułów i nogi. Całkowity wynik w skali PASI mieści się w zakresie od 0 do 72 pkt. Wyższy całkowity wynik oznacza większy stopień nasilenia choroby.</p>		
<p>Wynik w skali FACIT</p>	<p><i>PALACE 1</i> (NCT01172938)</p>	<p>Kwestionariusz oceny w skali FACIT jest samodzielnie wypełniany przez chorego. Składa się z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4.-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak” a 4 oznacza „bardzo”. Całkowity wynik w skali FACIT zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza niższy stopień zmęczenia.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im większa poprawa wyniku tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w analizowanej populacji chorych.</p> <p>W przypadku chorych na RZS za MCID dla wyniku w skali FACIT uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3,56 pkt względem wartości początkowych [28].</p>
	<p><i>PALACE 2</i> (NCT01212757)</p>			
	<p><i>PALACE 3</i> (NCT01212770)</p>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>⊗ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [19]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>PALACE 3 (Edwards 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		

### 6.10.3 Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apremilastu względem placebo oceniono według zaleceń GRADE [24].

Jakość danych z pełnotekstowych publikacji do badań *PALACE 1* i *PALACE 3* oceniono jako wysoką. Są to badania jest randomizowane, podwójnie zaślepione. Metodyka badań nie budzi zastrzeżeń. Nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana. Jakość danych z badań *PALACE 1*, *PALACE 2*<sup>22</sup> i *PALACE 3* uznano za średnią w przypadku, gdy przedstawione dane pochodziły z rekordów dla badań *PALACE 1-3* odnalezionych w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) lub abstraktów konferencyjnych oraz w sytuacji, gdy dane pochodziły od Zamawiającego.

Zdecydowano o obniżeniu jakości danych do oceny średniej dla okresu obserwacji od 52 tygodnia, gdyż przedstawione wyniki stanowiły zestawienie danych wyłącznie dla pojedynczego ramienia z badania (wszyscy chorzy leczeni APR). W przypadku, gdy dane dla dłuższych okresów obserwacji pochodziły z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), abstraktów konferencyjnych oraz od Zamawiającego jakość danych dodatkowo obniżano do niskiej.

Homogeniczność badań *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3* oceniono jako wysoką (szczegóły oceny znajdują się w rozdziale 6.10.4). W związku z tym jakość danych uzyskanych w wyniku metaanalizy wyników pochodzących z publikacji pełnotekstowych również uznano za wysoką. W przypadku metaanalizy wyników pochodzących z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), abstraktów konferencyjnych oraz gdy dane pochodziły od Zamawiającego, jakość obniżano do oceny średniej. Dodatkowo jakość danych obniżano o 1 punkt, gdy dla danego punktu końcowego wykazano heterogeniczność metaanalizy badań ( $I^2 > 50\%$ ).

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

---

<sup>22</sup> źródłem większości wyników z badania *PALACE 2* jest rekord odnaleziony w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) lub abstrakt konferencyjny (badanie nie zostało jeszcze opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej)

---

#### 6.10.4 Ocena homogeniczności

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania randomizowane: *PALACE 1-3*, które włączono do analizy. Kwalifikację badań do metaanaliz dokonano w wyniku oceny długości okresów obserwacji oraz wspólnych punktów końcowych.

Homogeniczność badań *PALACE 1-3* oceniono jako **wysoką**. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 13.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań PALACE 1-3**

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
		Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	168	168	162	159	167	169	Wysoka	Wysoka
	Mężczyźni, n (%)	76 (45,2)	88 (52,4)	67 (41,4)	74 (46,5)	79 (47,3)	78 (46,2)	Wysoka	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	51,4 (11,7)	51,1 (12,1)	50,5 (11,20)	51,2 (10,97)	49,9 (11,4)	49,5 (11,6)	Wysoka	Wysoka
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	87,1 (19,6)	89,8 (22,4)	b/d	b/d	83,7 (20,1)	84,5 (20,0)	Wysoka	Wysoka
	Czas występowania ŁZS, średnia (SD) [lata]	8,1 (8,1)	7,3 (7,1)	6,82 (7,592)	7,76 (8,254)	7,5 (7,6)	6,8 (6,5)	Wysoka	Wysoka
	Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	12,8 (7,8)	12,8 (8,8)	b/d	b/d	11,6 (8,7)	11,1 (7,9)	Wysoka	Wysoka
	Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	23,1 (14,5)	23,3 (15,2)	b/d	b/d	20,9 (14,4)	18,3 (14,9)	Wysoka	Wysoka
	Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)	b/d	b/d	1,2 (0,67)	1,2 (0,63)	Wysoka	Wysoka
	Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD) [VAS]	55,9 (21,5)	58,8 (22,3)	b/d	b/d	56,5 (24,2)	56,1 (21,0)	Wysoka	Wysoka
	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD) [VAS]	55,7 (19,2)	55,2 (20,3)	b/d	b/d	56,1 (18,2)	52,8 (18,8)	Wysoka	Wysoka
	Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	0,84 (1,024)	1,1 (1,436)	b/d	b/d	1,15 (1,88)	1,00 (1,35)	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
Aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP), średnia (SD)	4,9 (1,0)	4,9 (1,0)	b/d	b/d	4,6 (1,0)	4,5 (1,1)	Wysoka	Wysoka
Zmiany łuszczycowe obejmujące ≥3% powierzchni ciała, n (%)	82 (48,8)	68 (40,5)	b/d	b/d	92 (55,1)	94 (55,6)	Wysoka	Wysoka
Wynik w skali PASI, średnia (SD)	9,2 (9,7)	9,1 (9,5)	b/d	b/d	7,9 (6,3)	7,6 (7,2)	Wysoka	Wysoka
Zapalenie przyczepów ścięgnistych, n (%)	114 (67,9)	98 (58,3)	b/d	b/d	112 (67,1)	109 (64,5)	Wysoka	Wysoka
Wynik w skali MASES, średnia (SD)	4,4 (3,1)	5,4 (3,5)	b/d	b/d	4,4 (3,2)	4,4 (3,3)	Wysoka	Wysoka
Zapalenie palców ( <i>ang. dactylitis</i> ), n (%)	68 (40,5)	68 (40,5)	b/d	b/d	80 (47,9)	71 (42,0)	Wysoka	Wysoka
Stopień nasilenia zapalenia palców, średnia (SD)	2,9 (2,4)	3,3 (3,3)	b/d	b/d	4,1 (4,3)	3,9 (4,0)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze stosowanie LMPCh, n (%)	124 (73,8)	120 (71,4)	b/d	b/d	124 (74,3)	121 (71,6)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%)	41 (24,4)	41 (24,4)	b/d	b/d	43 (25,7)	48 (28,4)	Wysoka	Wysoka
Niepowodzenie terapii lekami biologicznymi, n (%)	14 (8,3)	19 (11,3)	b/d	b/d	14 (8,4)	12 (7,1)	Wysoka	Wysoka
Stosowanie LMPCh w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	106 (63,1)	110 (65,5)	b/d	b/d	101 (60,5)	101 (59,8)	Wysoka	Wysoka

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
		Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
Stosowanie	metotreksatu, n (%)	88 (52,4)	90 (53,6)	b/d	b/d	83 (49,7)	91 (53,8)	Wysoka	Wysoka
	leflunomidu, n (%)	9 (5,4)	11 (6,5)	b/d	b/d	8 (4,8)	5 (3,0)	Wysoka	Wysoka
	sulfasalazyny, n (%)	20 (11,9)	18 (10,7)	b/d	b/d	14 (8,4)	10 (5,9)	Wysoka	Wysoka
	kortykosteroidów w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	16 (9,5)	12 (7,1)	b/d	b/d	23 (13,8)	16 (9,5)	Wysoka	Wysoka
Interwencja		APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie.	PLC	APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie.	PLC	APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie.	PLC	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
	<p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę lub terapię skojarzoną o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 16 tygodni i przez co najmniej 4 tygodnie otrzymywali stabilną dawkę Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie).</p>		<p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę, leki z grupy NLPZ w stabilnych dawkach, leki narkotyczne oraz niskie dawki kortykosteroidów doustnych.</p>		<p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli w czasie trwania badania kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat, leflunomid lub sulfasalazyna o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania). W ramach terapii miejscowej dozwolone było zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszczejących opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów.</p>		Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
Wspólne punkty końcowe, definicja	PALACE 1, 2 i 3: <b>Odpowiedź ACR20</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji						Wysoka	Wysoka
	PALACE 1, 2 i 3: <b>Odpowiedź ACR50</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>Odpowiedź ACR 70</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>Odpowiedź według kryteriów EULAR</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>Odpowiedź według kryteriów PsARC</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>HAQ-DI</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>SF-36</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>DAS28</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>CDAI</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1 i 3: <b>Stężenie CRP</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1 i 3: <b>Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1 i 3: <b>Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>Nasilenie bólu w ocenie chorego</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1 i 3: <b>Obrzęknięte i tkliwe stawy</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
	PALACE 1, 2 i 3: <b>MASES</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
PALACE 1, 2 i 3: <b>Zapalenie palców</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji								

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3			
		Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (APR)	Grupa kontrolna (PLC)		
		PALACE 1 i 3: <b>PASI-75</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
		PALACE 1, 2 i 3: <b>Wynik w skali FACIT</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
		PALACE 1 i 3 lub PALACE 1, 2 i 3: <b>Profil bezpieczeństwa</b> – definicje spójne, zbieżne okresy obserwacji							
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie)	Tak, chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie)	Tak, chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie) oraz powierzchnia ciała objęta zmianami łuszczycowymi (<3% vs ≥3%)		Wysoka		Wysoka	
	Zaślepienie	Tak, potrójne. Zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników.	Tak, potrójne. Zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników.	Tak, podwójne. Zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników.		Wysoka		Wysoka	
	Liczba ośrodków	83 (13 krajów)	b/d	b/d		n/d		n/d	
	Ocena w skali Jadad	4/5	4/5	4/5		Wysoka		Wysoka	

## 6.11 Badania pierwotne włączone do metaanalizy sieciowej

### 6.11.1 Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Tabela zawierająca charakterystyki wszystkich badań włączonych w III etapie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 10.6. Homogeniczność badań analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej oceniono jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji, metodyki badań czy definicji punktów końcowych. Badania różniły się jednak pod względem liczby chorych, u których analizowano punkty końcowe przedstawione w ramach metaanalizy sieciowej (od 30 chorych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *Mease 2000* do odpowiednio 390 i 384 chorych w przypadku badań *PALACE 1-3*).

### 6.11.2 Charakterystyka przeglądu systematycznego *Rodgers 2011*

Do metaanalizy sieciowej włączono dostarczony przez Zamawiającego przegląd systematyczny dla etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ŁZS – publikacja *Rodgers 2011*. W przeglądzie tym zawarto dodatkowe wyniki dla badań włączonych do metaanalizy (zmiana wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC).

Przegląd *Rodgers 2011* spełnia wszystkie kryteria systematyczności Cook. Jego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej ETA, INF i ADA w leczeniu aktywnej i progresującej postaci ŁZS u chorych wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe (w tym LMPCh). Do przeglądu włączono 6 badań RCT: *ADEPT*, *Genovese 2007*, *IMPACT*, *IMPACT 2*, *Mease 2000* i *Mease 2004*. Wyniki przeglądu wskazują, iż ADA, ETA i INF prowadzą do istotnego zmniejszenia objawów stawowych u chorych na ŁZS oraz wykazują korzystny wpływ na funkcjonowanie chorych. Dane dla 24 tygodni obserwacji wskazują, iż efekt terapii jest utrzymywany. Przedstawione w ramach przeglądu dowody wskazują, iż najbardziej skuteczny spośród ocenianych opcji terapeutycznych jest INF (dla INF prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie jest największe). Szczegółową charakterystykę przeglądu *Rodgers 2011* przedstawiono poniżej.

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka przeglądu Rodgers 2011**

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Rodgers 2011	5/5	<p>W ramach przeglądu przeszukano 10 elektronicznych baz danych (w tym Medline, Embase i Cochrane – CENTRAL). Przeszukiwanie prowadzono do czerwca 2009 roku.</p> <p>Przeszukano także zgłoszenia podmiotów odpowiedzialnych w celu odnalezienia dodatkowych nieopublikowanych danych.</p>	<p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej ETA, INF i ADA w leczeniu aktywnej i progresującej postaci ŁZS u chorych wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe (w tym LMPCh).</p>	<p>Łącznie do analizy skuteczności włączono 6 badań typu RCT – 43 publikacje. Do analizy bezpieczeństwa włączono 32 badania.</p> <p>Badania RCT włączone do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ADEPT;</li> <li>⊗ Genovese 2007;</li> <li>⊗ IMPACT;</li> <li>⊗ IMPACT 2;</li> <li>⊗ Mease 2000;</li> <li>⊗ Mease 2004.</li> </ul>	<p>ADA, ETA i INF w porównaniu do PLC u istotnie statystycznie większego odsetka chorych prowadzą do wystąpienia odpowiedzi ACR20 i zmniejszenia objawów stawowych ocenianych na podstawie odpowiedzi PsARC. Istotna statystycznie zmiana wyniku w skali HAQ-DI również wskazuje na korzystny wpływ terapii biologicznej na funkcjonowanie chorych. Dane dla 24 tygodni obserwacji wskazują, iż efekt terapii jest utrzymywany.</p> <p>Przedstawione w ramach przeglądu dowody wskazują, iż najbardziej skutecznych spośród ocenianych opcji terapeutycznych jest INF (dla INF prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie jest największe). Odpowiedź na leczenie w zakresie objawów stawowych jest większa w przypadku ETA niż ADA (PsARC, ACR), ale ADA powoduje częstszą odpowiedź w zakresie objawów skórnych (PASI). Różnica między ETA i ADA nie jest jednak znamienna statystycznie. Zakres częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różni się znacząco między poszczególnymi terapiami, ale z przedstawionymi oszacowaniami może wiązać się ryzyko niepewności.</p>



---

### 6.11.3 Punkty końcowe

W ramach metaanalizy sieciowej analizie poddano jedynie punkty końcowe, dla których w materiałach dotyczących badań *PALACE 1-3* przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych, tj.:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR20, ACR50, ACR70);
- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- ⊕ odpowiedź PASI (PASI-50, PASI-75 i PASI-90);
- ⊕ ocena jakości życia (HAQ-DI);
- ⊕ ocena jakości życia w zależności od obecności / braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 15) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 16).

---

**Tabela 15.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy	<i>ADEPT</i>	<i>Genovese 2007</i>	<i>GO-REVEAL</i>	<i>IMPACT</i>	<i>IMPACT 2</i>	<i>Mease 2000</i>	<i>Mease 2004</i>	<i>PALACE 1-3</i>
	ADA 40 mg	ADA 40 mg	GOL 50 i 100 mg	INF 5 mg/kg	INF 5 mg/kg	ETA 25 mg, 2x/tydz.	ETA 25 mg, 2x/tydz.	APR 30 mg BID
Odpowiedź ACR20	12 tyg.	12 tyg.	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź ACR50	12 tyg.	12 tyg.	Nie oceniano	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź ACR70	12 tyg.	12 tyg.	Nie oceniano	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź PsARC	12 tyg.	12 tyg.	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź PASI-50	12 tyg.	Nie oceniano	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź PASI-75	12 tyg.	Nie oceniano	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	16 tyg.
Odpowiedź PASI-90	12 tyg.	Nie oceniano	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	Nie oceniano	24 tyg.	16 tyg.
HAQ-DI	12 tyg.	12 tyg.	14 tyg.	16 tyg.	14 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	16 tyg.
HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC*	12 tyg.	12 tyg.	Nie oceniano	16 tyg.	14 tyg.	Nie oceniano	12 tyg.	16 tyg.
HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC*	12 tyg.	12 tyg.	Nie oceniano	16 tyg.	14 tyg.	Nie oceniano	12 tyg.	16 tyg.

\*na podstawie publikacji *Rodgers 2011*

**Tabela 16.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR20	<i>ADEPT, Genovese 2007</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kryteria które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<i>GO-REVEAL</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów);</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
	<i>Mease 2000, IMPACT</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby tkliwych stawów;</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów;</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PALACE 1-3	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 20% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• ≥ 20% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> <li>• ≥ 20% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
Odpowiedź ACR50	ADEPT, Genovese 2007	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kryteria które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	GO-REVEAL	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów);</li> <li>• ≥ 50% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mease 2000, IMPACT</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów;</li> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów;</li> <li>• ≥ 50% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
	<i>PALACE 1-3</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• ≥ 50% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>• ≥ 50% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
Odpowiedź ACR70	<i>ADEPT, Genovese 2007</i>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w następujących kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów);</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Kryteria które oceniane są

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	GO-REVEAL	<p>GO-REVEAL Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (68 stawów);</li> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (66 stawów);</li> <li>• ≥ 70% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>	większa skuteczność leczenia.	w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	Mease 2000, IMPACT	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów;</li> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów;</li> <li>• ≥ 70% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
	PALACE 1-3	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę względem wartości początkowych w 3 kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby tkliwych stawów (78 stawów);</li> <li>• ≥ 70% zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (76 stawów)</li> <li>• ≥ 70% poprawę w co najmniej 3 z 5 parametrów: nasilenie bólu w ocenie chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (mierzone w skali VAS - 100 mm), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (mierzone w skali VAS - 100 mm), samodzielna ocena sprawności fizycznej przez chorego na podstawie skali HAQ-DI oraz stężenie białka CRP.</li> </ul>		
Odpowiedź PsARC	Mease 2000,		Im większa	Nie odnaleziono danych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>IMPACT, PALACE 1-3</i>	<p>Odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów PsARC definiowano jako poprawę w co najmniej 2 z 4 pomiarów (przy czym co najmniej jeden z nich musi obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) i brak pogorszenia wyniku dla następujących 4 pomiarów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba tkliwych stawów;</li> <li>• liczba obrzękniętych stawów;</li> <li>• ogólna ocena aktywności choroby według chorego;</li> <li>• ogólna ocena aktywności choroby według lekarza.</li> </ul> <p>Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych.</p> <p>Poprawę lub pogorszenie w ogólnej ocenie aktywności choroby definiowano jako odpowiednio obniżenie lub zwiększenie wyniku o co najmniej 20 mm na skali VAS w porównaniu do wartości początkowych.</p>	częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Odpowiedź według kryteriów PsARC jest związana z oceną aktywności choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy</p>
Odpowiedź PASI-50	<i>ADEPT, GO-REVEAL, PALACE 1-3</i>	PASI50 definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej	Im większa częstość występowania odpowiedzi tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Odpowiedź PASI-75	<i>ADEPT, GO-REVEAL, PALACE 1-3</i>	PASI50 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej		
Odpowiedź PASI-90	<i>ADEPT, GO-REVEAL, PALACE 1-3</i>	PASI50 definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
HAQ-DI	<i>PALACE 1-3</i>	<p>HAQ-DI jest to wypełniany przez chorego kwestionariusz, składający się z 20 pytań, które odnoszą się do 8 domen: ubieranie się/ dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, poruszanie się, higiena, zdolność chwytania, sięganie i czynności codzienne.</p> <p>Chorzy oceniają swoją zdolność do wykonywania powyższych czynności w czasie ostatniego tygodnia w oparciu o następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak jakichkolwiek trudności (0);</li> <li>• z pewnymi trudnościami (1);</li> <li>• z trudnością (2);</li> <li>• brak możliwości wykonania czynności (3);</li> </ul> <p>Punkty przyznane każdej z czynności są sumowane i obliczany jest całkowity wynik średni mieszczący się w zakresie od 0 do 3, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności a wynik 3 oznacza upośledzenie wykonywania ocenianych czynności o ciężkim stopniu nasilenia, wysoki stopień braku samodzielności i niepełnosprawność.</p>	<p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego.</p> <p>Im większa poprawa wyniku kwestionariusza HAQ-DI tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI wynosi co najmniej 0,30 pkt [35].</p>
HAQ-DI u chorych z PsARC	<i>Rodgers 2011</i>	Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów PsARC.		
HAQ-DI u chorych bez PsARC		Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi według kryteriów PsARC.		



## 6.12 Ocena skuteczności apremilastu względem placebo – chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi

Ocena skuteczności apremilastu +/- LMPCh względem placebo +/- LMPCh w populacji docelowej została oceniona na podstawie badania *PALACE 1* (publikacja *Kavanaugh 2014*), badania *PALACE 3* (publikacja *Edwards 2016*) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego. Analiza została przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni.

W publikacjach pełnotekstowych dla badań *PALACE 1* i *PALACE 3* dla populacji docelowej, tj. dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi przedstawiono jedynie wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR20).

W niniejszym rozdziale na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego przedstawiono również wyniki dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- odpowiedź PASI;
- ocena jakości życia;
- ocena jakości życia w zależności od odpowiedzi uzyskanej przez chorych zgodnie z kryteriami PsARC.

Wyjątkowo, ze względu na jedyne dostępne dane dla populacji docelowej, wyniki na podstawie dokumentacji udostępnionej przez Zamawiającego zaprezentowano zbiorczo, w postaci metaanalizy danych z trzech badań (*PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3*). Nie przedstawiano wyników gotowych metaanaliz badań przedstawionych w innych źródłach danych<sup>23</sup>.

---

<sup>23</sup> nie uwzględniano danych przedstawionych w postaci skumulowanego wyniku z 3 badań z innych źródeł

---

## 6.12.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR











### 6.12.1.1 ACR20

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT nieprzekraczająca wartości 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Uzyskane wyniki wydają się być również istotne klinicznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 17.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>ACR20 po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	52 (43,3)	120	28 (23,7)	118	2,46 (1,41; 4,29)	0,20 (0,08; 0,31)	5 (4; 13)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	53 (42,7)	124	25 (20,7)	121	2,87 (1,63; 5,05)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	n/d	105 (43,0)	244	53 (22,2)	239	2,65 (1,78; 3,94)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)</i>											












---

### 6.12.1.2 ACR50

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR50.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 18.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>ACR50 po 16 tyg.</b>											
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)</i>											

---

### 6.12.1.3 ACR70

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi nie wykazano występowania istotnej statycznie różnicy między częstością występowania odpowiedzi ACR70 w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i w grupie PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.



---

## 6.12.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

W podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w odniesieniu do częstość występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC. Wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.





---

### 6.12.3 Odpowiedź PASI

W przypadku analizy dla podgrupy chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje na istotną statystycznie przewagę APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w zakresie częstości występowania redukcji wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50, PASI-75 i PASI-90. Dodatkowo, w odniesieniu do wyniku PASI-50 i PASI-75 wartość NNT wskazuje na dużą siłę zastosowanej interwencji. Można również wnioskować o istotności klinicznej otrzymanych wyników.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 21.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>PASI-50 po 16 tyg.*</b>											
Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>PASI-75 po 16 tyg.*</b>											
Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>PASI-90 po 16 tyg.*</b>											
Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\*analizowano u chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

---

## 6.12.4 Jakość życia

### 6.12.4.1 HAQ-DI

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3*, w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi wśród osób leczonych APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 22.**  
**Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
HAQ-DI po 16 tyg.									
Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)	■	■■■■■	■	■■■■■	■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■

---

#### **6.12.4.2 HAQ-DI w zależności od odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC**

Zmianę wyniku w skali HAQ-DI u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po 16 tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh zarówno w przypadku chorych z odpowiedzią zgodnie z kryteriami PsARC, jak i u chorych, u których nie stwierdzono tej odpowiedzi.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 23.**

**Zmiana wyniku w skali HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Podgrupa	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tyg.</b>									
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)</i>	Chorzy z odpowiedzią PsARC	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3 (dane od Zamawiającego)</i>	Chorzy bez odpowiedzi PsARC	██████	██	██████	██	██████	██	██████	

## 6.13 Ocena skuteczności apremilastu względem placebo – populacja ogółem oraz pozostałe podgrupy chorych

Ocena skuteczności apremilastu +/- LMPCh względem placebo +/- LMPCh w populacji ogółem oraz podgrupach chorych innych niż stanowiącej populację docelową została przeprowadzona jako uzupełnienie wyników przedstawionych dla chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, przedstawionej w rozdziale 6.11.

Zaprezentowano wyniki badań *PALACE 1*, *PALACE 2* oraz *PALACE 3*. Ze względu na dostępność zarówno pełnych tekstów badań (*PALACE 1* oraz *PALACE 3*), jak również rekordów w rejestrze badań klinicznych wszystkich 3 włączonych do analizy badań oraz abstraktów konferencyjnych zawierających dane nieopublikowane w wyżej wymienionych źródłach zdecydowano o przedstawianiu wyników w każdym przypadku z najwyższego poziomu wiarygodności (pełny tekst, rekord badania z rejestru badań klinicznych, dane nieopublikowane).

Oceny skuteczności apremilastu dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie:
  - ⊙ zgodnie z kryteriami ACR;
  - ⊙ zgodnie z kryteriami EULAR;
  - ⊙ zgodnie z kryteriami PsARC;
- ⊕ odpowiedź PASI;
- ⊕ jakość życia (skala HAQ-DI, skala SF-36 w domenie zdrowia fizycznego);
- ⊕ aktywność choroby (skala DAS-28, CDAI, zmiana stężenia CRP, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego i przez lekarza);
- ⊕ nasilenie bólu w ocenie chorego (skala VAS);
- ⊕ obrzęknięte i tkliwe stawy;
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych (skala MASES) i stopnia ciężkości zapalenia stawów;
- ⊕ ocena zmęczenie (skala FACIT).

Analiza została przeprowadzona dla kolejnych okresów obserwacji, tj. 16, 24, 52, 104 i 156 tygodni, przy czym nie dla wszystkich punktów końcowych i nie ze wszystkich badań były dostępne dane dla wszystkich wymienionych powyżej okresów.



---

Dla części punktów końcowych przedstawiono również wyniki po 40 tygodniach obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## **6.13.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

### **6.13.1.1 ACR20**

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w populacji ogółem, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku analizy w podgrupach istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy APR 30 mg +/- LMPCh, w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20 odnotowano u chorych stosujących uprzednio leki biologiczne, chorych stosujących w czasie trwania badania konwencjonalne LMPCh oraz chorych niestosujących jednocześnie konwencjonalnych LMPCh. We wszystkich przypadkach wartość NNT nie przekroczyła 6, w związku z czym również w tych przypadkach należy wnioskować o dużej sile zastosowanej interwencji. Jedyną podgrupą chorych, u których nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między częstością występowania odpowiedzi ACR20 u chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh, byli chorzy po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi.

Uzyskane wyniki są również istotne pod względem klinicznym.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 24.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>ACR20 po 16 tyg.</b>											
<b>Populacja ogółem</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	64 (39,8)	161	32 (19,4)	165	2,74 (1,67; 4,51)	0,20 (0,11; 0,30)	5 (4; 10)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	ITT	64 (38,1)	168	32 (19,0)	168	2,62 (1,59; 4,29)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	52 (32,1)	162	30 (18,9)	159	2,03 (1,21; 3,41)	0,13 (0,04; 0,23)	8 (5; 25)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	68 (40,7)	167	31 (18,3)	169	3,06 (1,86; 5,03)	0,22 (0,13; 0,32)	5 (4; 8)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	184 (37,0)	497	93 (18,8)	496	2,55 (1,91; 3,41)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)	TAK	Średnia	
<b>Chorzy leczeni wcześniej lekami biologicznymi</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	11 (28,2)	39	2 (5,0)	40	7,46 (1,53; 36,37)	0,23 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	15 (34,9)	43	6 (12,5)	48	3,75 (1,30; 10,83)	0,22 (0,05; 0,39)	5 (3; 20)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	n/d	26 (31,7)	82	8 (9,1)	88	4,78 (2,00; 11,44)	0,23 (0,11; 0,34)	5 (3; 10)	TAK	Wysoka	
<b>Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi</b>											

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	3 (23,1)	13	1 (5,6)	18	5,10 (0,47; 55,89)	0,18 (-0,08; 0,43)	n/d	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	3 (21,4)	14	1 (8,3)	12	3,00 (0,27; 33,49)	0,13 (-0,13; 0,40)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	n/d	6 (22,2)	27	2 (6,7)	30	3,91 (0,72; 21,35)	0,15 (-0,03; 0,34)	n/d	NIE	Wysoka	
<b>Chorzy stosujący jednocześnie konwencjonalne LMPCh</b>											
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	42 (41,6)	101	22 (21,8)	101	2,56 (1,38; 4,73)	0,20 (0,07; 0,32)	5 (4; 15)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<b>Chorzy nie stosujący jednocześnie konwencjonalnych LMPCh</b>											
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	26 (39,4)	66	9 (13,2)	68	4,26 (1,81; 10,05)	0,26 (0,12; 0,40)	4 (3; 9)	TAK	Wysoka	Krytyczna

---

Po 24 tygodniach zarówno w przypadku każdego z analizowanych badań, jak również dla ich metaanalizy (model efektów losowych) w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 7 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 25.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
ACR20 po 24 tyg.											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	59 (36,6)	161	22 (13,3)	165	3,76 (2,17; 6,53)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	59 (35,1)	168	22 (13,1)	168	3,59 (2,07; 6,22)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	40 (24,7)	162	25 (15,7)	159	1,76 (1,01; 3,07)	0,09 (0,002; 0,18)	12 (6; 500)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	52 (31,1)	167	26 (15,4)	169	2,49 (1,46; 4,23)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	151 (30,4)	497	73 (14,7)	496	2,52 (1,85; 3,45)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK	Niska	

W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* odpowiedź ACR20 po 40 tygodniach wykazano odpowiednio u około 57% i 63% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh od chwili rozpoczęcia badania. Po 52 tygodniach leczenia, częstość występowania odpowiedzi ACR20 wynosiła odpowiednio około 55%, 53% i 63% w badaniach *PALACE 1-3*. Po 104 i 156 tygodniach odpowiedź ACR20 wykazano u 64% i 65% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
<b>ACR20 po 40 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	80 (57,1)	140	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	82 (62,6)	131	Średnia	
<b>ACR20 po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	71 (54,6)	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	61 (52,6)	116	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)*	80 (63,0)	127	Średnia	
<b>ACR20 po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	67 (66,3)	101	Niska	Krytyczna
<b>ACR20 po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)**	89 (65,0)	137	Niska	Krytyczna

\*autorzy badania przedstawili dodatkowo dane LOCF, zgodnie w którymi ACR20 odnotowano po 52 tygodniach leczenia u 87 (52,1%) ze 167 chorych

\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

---

### 6.13.1.2 ACR50

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w populacji ogółem, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź ACR50 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 27.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>ACR50 po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	27 (16,1)	168	10 (6,0)	168	3,03 (1,41; 6,47)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	17 (10,5)	162	8 (5,0)	159	2,21 (0,93; 5,29)	0,05 (-0,004; 0,11)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	25 (15,0)	167	14 (8,3)	169	1,95 (0,97; 3,90)	0,07 (-0,001; 0,14)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	69 (13,9)	497	32 (6,5)	496	2,35 (1,51; 3,64)	0,07 (0,04; 0,11)	15 (10; 25)	TAK	Średnia	



---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* po 24 tygodniach leczenia w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź ACR50 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. W przypadku analizy pojedynczych badań jedynie w badaniu *PALACE 2* nie odnotowano dla analizowanego punktu końcowego znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną i kontrolną.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 28.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
ACR50 po 24 tyg.											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	32 (19,9)	161	7 (4,2)	165	5,60 (2,39; 13,10)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	32 (19,0)	168	7 (4,2)	168	5,41 (2,32; 12,65)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	19 (11,7)	162	14 (8,8)	159	1,38 (0,66; 2,85)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	27 (16,2)	167	13 (7,7)	169	2,31 (1,15; 4,66)	0,08 (0,02; 0,15)	13 (7; 50)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	78 (15,7)	497	34 (6,9)	496	2,51 (1,19; 5,29)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK	Niska	

W badaniach *PALACE 1* po 40 tygodniach odpowiedź ACR50 wykazano u około 28% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh od chwili rozpoczęcia badania. Po 52 tygodniach, częstość występowania odpowiedzi ACR50 wynosiła odpowiednio około 25%, 19% i 30% w badaniach *PALACE 1-3*. Po 104 tygodniach odpowiedź ACR50 wykazano u odpowiednio 36% i 37% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1* i *PALACE 3*. Po 156 tygodniach u około 41% chorych w badaniu *PALACE 1* odnotowano odpowiedź ACR50.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 29.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
<b>ACR50 po 40 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	39 (27,9)	140	Średnia	Krytyczna
<b>ACR50 po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	32 (24,6)	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	22 (18,6)	118	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)*	38 (30,2)	126	Średnia	
<b>ACR50 po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	36 (35,6)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	59 (37,3)	158	Niska	
<b>ACR50 po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)**	56 (40,6)	138	Niska	Krytyczna

\*autorzy badania przedstawili dodatkowo dane LOCF, zgodnie w którymi ACR50 odnotowano po 52 tygodniach leczenia u 41 (24,6%) ze 167 chorych

\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

### 6.13.1.3 ACR70

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w populacji ogółem, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odpowiedź ACR70 występowała

---

częściej niż w grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 30.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<b>ACR70 po 16 tyg.</b>										
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	7 (4,2)	168	2 (1,2)	168	3,61 (0,74; 17,63)	0,03 (-0,005; 0,06)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	2 (1,2)	162	1 (0,6)	159	1,98 (0,18; 22,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	6 (3,6)	167	4 (2,4)	169	1,54 (0,43; 5,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	15 (3,0)	497	7 (1,4)	496	2,19 (0,88; 5,43)	0,02 (-0,00; 0,03)	NIE	Średnia	

---

W badaniu *PALACE 1* po 24 tygodniach leczenia w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź ACR70 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. W badaniach *PALACE 2* i *PALACE 3* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego. Wynik metaanalizy również wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania odpowiedzi ACR70.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 31.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
ACR70 po 24 tyg.											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	17 (10,6)	161	1 (0,6)	165	19,36 (2,54; 147,29)	0,10 (0,05; 0,15)	10 (7; 20)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	17 (10,1)	168	1 (0,6)	168	18,80 (2,47; 142,98)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (8; 20)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	4 (2,5)	162	5 (3,1)	159	0,78 (0,21; 2,96)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	9 (5,4)	167	6 (3,6)	169	1,55 (0,54; 4,45)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	30 (6,0)	497	12 (2,4)	496	2,36 (0,47; 11,80)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	Niska	

W badaniu *PALACE 1* odpowiedź ACR70 po 40 tygodniach odnotowano u około 14% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh od chwili rozpoczęcia badania. Po 52 tygodniach, częstość występowania odpowiedzi ACR70 wynosiła odpowiednio około 14%, 7% i 10% w badaniach *PALACE 1-3*. Po 104 tygodniach odpowiedź ACR70 wykazano u około 20% chorych stosujących APR 30 mg +/- LMPCh w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3*. Po 156 tygodniach odpowiedź ACR70 wystąpiła w badaniu *PALACE 1* u około 23% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
<b>ACR70 po 40 tyg.</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	20 (14,2)	141	Średnia	Krytyczna
<b>ACR70 po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	18 (13,8)	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	8 (6,8)	118	Niska	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)*</i>	13 (10,4)	125	Średnia	
<b>ACR70 po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014a)</i>	20 (19,8)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2015)</i>	33 (21,0)	157	Niska	
<b>ACR70 po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015a)**</i>	32 (23,2)	138	Niska	Krytyczna

\*autorzy badania przedstawili dodatkowo dane LOCF, zgodnie w których ACR50 odnotowano po 52 tygodniach leczenia u 13 (7,8%) ze 167 chorych

\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

### 6.13.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowano dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według kryteriów EULAR niż w przypadku chorych otrzymujących



---

PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Uzyskane wyniki są również istotne klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 33.**

**Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>Dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	82 (48,8)	168	50 (29,8)	168	2,25 (1,44; 3,52)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	79 (48,8)	162	50 (31,4)	159	2,07 (1,32; 3,27)	0,17 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	86 (51,5)	167	49 (29,0)	169	2,60 (1,66; 4,08)	0,23 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	247 (49,7)	497	149 (30,0)	496	2,30 (1,77; 2,98)	0,20 (0,14; 0,26)	5 (4; 8)	TAK	Średnia	

---

W badaniach *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowano dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według kryteriów EULAR niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Również zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowano dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według kryteriów EULAR niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Uzyskaną różnicę można również traktować jako istotną klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 34.**

**Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>Dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR po 24 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	71 (44,1)	161	27 (16,4)	165	4,03 (2,41; 6,76)	0,28 (0,18; 0,37)	4 (3; 6)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	71 (42,3)	168	27 (16,1)	168	3,82 (2,29; 6,38)	0,26 (0,17; 0,35)	4 (3; 6)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	54 (33,3)	162	34 (21,4)	159	1,84 (1,11; 3,03)	0,12 (0,02; 0,22)	9 (5; 50)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	71 (42,5)	167	34 (20,1)	169	2,94 (1,81; 4,77)	0,22 (0,13; 0,32)	5 (4; 8)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	196 (39,4)	497	95 (19,2)	496	2,74 (1,81; 4,14)	0,20 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	TAK	Niska	

Po 52 tygodniach leczenia, częstość występowania dobrej lub umiarkowanej odpowiedzi EULAR wynosiła odpowiednio około 74%, 68% i 75% w badaniach *PALACE 1-3*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 35.**

**Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
Dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> ( <i>Kavanaugh 2015</i> )	96 (74,4)	129	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> ( <i>NCT01212757</i> )	79 (67,5)	117	Niska	
<i>PALACE 3</i> ( <i>NCT01212770</i> )	95 (74,8)	127	Niska	

### 6.13.3 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w populacji ogółem, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Zaprezentowana różnica jest również istotna klinicznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>PsARC po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	78 (46,4)	168	50 (29,8)	168	2,05 (1,31; 3,20)	0,17 (0,06; 0,27)	6 (4; 17)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	78 (48,1)	162	53 (33,3)	159	1,86 (1,18; 2,92)	0,15 (0,04; 0,25)	7 (4; 25)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	88 (52,7)	167	46 (27,2)	169	2,98 (1,89; 4,69)	0,25 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	244 (49,1)	497	149 (30,0)	496	2,24 (1,73; 2,91)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK	Średnia	

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy po 24 tygodniach leczenia w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji a uzyskana różnica jest znamienna również klinicznie. Wniosek ten potwierdzają także wyniki pojedynczych badań. Znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla analizowanego punktu końcowego nie wykazano jedynie w przypadku badania *PALACE 2*.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
PsARC po 24 tyg.											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT	72 (42,9)	168	31 (18,5)	168	3,31 (2,02; 5,44)	0,24 (0,15; 0,34)	5 (3; 7)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	52 (32,1)	162	39 (24,5)	159	1,45 (0,89; 2,37)	0,08 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT	74 (44,3)	167	39 (23,1)	169	2,65 (1,66; 4,25)	0,21 (0,11; 0,31)	5 (4; 10)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	198 (39,8)	497	109 (22,0)	496	2,34 (1,45; 3,77)	0,18 (0,08; 0,28)	6 (4; 13)	TAK	Niska	



Po 52 tygodniach, częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC wynosiła odpowiednio około 74%, 75% i 79% w badaniach *PALACE 1-3*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 38.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
PSARC po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	95 (73,6)	129	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	85 (74,6)	114	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	98 (79,0)	124	Niska	

### 6.13.4 Odpowiedź PASI

Po 16 tygodniach leczenia w populacji ogółem w badaniu *PALACE 3* redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 39.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
PASI-50 po 16 tyg.*											
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	37 (41,1)	90	21 (23,6)	89	2,26 (1,19; 4,31)	0,18 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK	Wysoka	Krytyczna

\*analizowano u chorych, u których łuszczycyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

---

Po 16 tygodniach leczenia w populacji ogółem w badaniu *PALACE 3* redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 8 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 40.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
PASI-75 po 16 tyg.*											
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	19 (21,1)	90	7 (7,9)	89	3,13 (1,25; 7,89)	0,13 (0,03; 0,23)	8 (5; 34)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	20 (22,2)	90	7 (7,9)	89	3,35 (1,34; 8,38)	0,14 (0,04; 0,25)	8 (4; 25)	TAK	Średnia	

\*analizowano u chorych, u których łuszczycyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

---

Po 24 tygodniach leczenia w populacji ogółem w badaniu *PALACE 1* redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT wynosząca 4 wskazuje na dużą siłę interwencji. Wynik metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* także wskazuje na większą częstość występowania redukcji wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh, a różnica między grupami była znamienna statystycznie. Zaobserwowane różnice mogą również zostać uznane za klinicznie istotne.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 41.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>PASI-50 po 24 tyg.*</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	41 (50,6)	81	12 (18,5)	65	4,53 (2,11; 9,71)	0,32 (0,18; 0,47)	4 (3; 6)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<b>PASI-75 po 24 tyg.*</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	17 (21,0)	81	3 (4,6)	65	5,49 (1,53; 19,67)	0,16 (0,06; 0,27)	7 (4; 17)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	23 (25,6)	90	10 (11,2)	89	2,71 (1,21; 6,10)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK	Średnia	
<i>Metaanaliza badan PALACE 1 i PALACE 3</i>	PP/ITT	40 (23,4)	171	13 (8,4)	154	3,43 (1,75; 6,76)	0,15 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK	Średnia	

\*analizowano u chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

Po 52 tygodniach, częstość występowania redukcji wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 wynosiła w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odpowiednio około 60%, 59% i 55% w badaniach *PALACE 1-3*. Redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 52 tygodniach wykazano natomiast u odpowiednio 37%, 39% i 39% chorych w badaniach *PALACE 1-3*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 42.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
<b>PASI-50 po 52 tyg.*</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	41 (60,3)	68	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (Cutolo 2013)	b/d (58,9)	b/d	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	35 (54,7)	64	Średnia	
<b>PASI-75 po 52 tyg.*</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	25 (36,8)	68	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (Cutolo 2013)	b/d (39,3)	b/d	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	25 (39,1)	64	Średnia	

\*analizowano u chorych, u których łuszczycza obejmowała co najmniej 3% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

Po 104 tygodniach, częstość występowania redukcji wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 wynosiła w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh około 55% w badaniu *PALACE 1* i 63% w badaniu *PALACE 3*. Redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 104 tygodniach wykazano natomiast u odpowiednio 30% i 49% chorych w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 43.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 104 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
PASI-50 po 104 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	29 (54,7)	53	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	50 (63,3)	79	Niska	
PASI-75 po 104 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	16 (30,2)	53	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	39 (49,4)	79	Niska	

\*analizowano u chorych z BSA wynoszącą co najmniej 3%

Po 156 tygodniach u chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*, redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 wykazano u odpowiednio 57% i 36% chorych. Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 44.**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
PASI-50 po 156 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)**	38 (56,7)	67	Niska	Krytyczna
PASI-75 po 156 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)**	24 (35,8)	67	Niska	Krytyczna

\*analizowano u chorych z BSA wynoszącą co najmniej 3%

\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

W badaniu *PALACE 1* po 16 tygodniach leczenia w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano niższy średni wynik w skali PASI niż w grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 45.**  
**Wynik w skali PASI po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
PASI (0-72) po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	5,7 (8,0)	79	9,1 (10,3)	63	-3,40 (-6,50; -0,30)	TAK	Wysoka	Krytyczna

\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC, w związku z czym uzasadnione jest wnioskowanie o istotności statystycznej wyniku uzyskanego na podstawie wartości końcowych

---

## **6.13.5 Jakość życia**

### **6.13.5.1 HAQ-DI**

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Zaobserwowana różnica jest również klinicznie istotna.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

W związku z tym, iż w publikacjach *NCT* przedstawiono dokładniejsze dane, metaanalizę przeprowadzono na podstawie tych właśnie wyników.

---

**Tabela 46.**  
**Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>HAQ-DI po 16 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-0,25 (0,51)	161	-0,09 (0,51)	165	-0,16 (-0,27; -0,05)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	ITT	-0,24 (0,52)	168	-0,09 (0,52)	168	-0,15 (-0,26; -0,04)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-0,244 (0,46)	159	-0,086 (0,46)	165	-0,16 (-0,26; -0,06)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-0,193 (0,44)	154	-0,053 (0,44)	153	-0,14 (-0,24; -0,04)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-0,20 (0,46)	160	-0,07 (0,41)	163	-0,13 (-0,22; -0,04)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-0,192 (0,43)	160	-0,065 (0,43)	163	-0,13 (-0,22; -0,03)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	473	n/d	481	-0,14 (-0,20; -0,08)	TAK	Średnia	

---

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* po 24 tygodniach wskazuje, iż w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Uzyskana różnica może być uznana również za klinicznie istotną.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 47.**  
**Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>HAQ-DI po 24 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-0,26 (0,51)	161	-0,08 (0,51)	165	-0,18 (-0,29; -0,07)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-0,258 (0,47)	161	-0,076 (0,47)	165	-0,18 (-0,28; -0,08)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-0,206 (0,46)	154	-0,085 (0,47)	153	-0,12 (-0,23; -0,02)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-0,192 (0,45)	161	-0,053 (0,45)	163	-0,14 (-0,24; -0,04)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	476	n/d	481	-0,15 (-0,21; -0,09)	TAK	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* po 40, 52, 104 i 156 tygodniach odnotowano zmniejszenie średniego wyniku w skali HAQ-DI o od 0,32 do 0,43 punktu. W badaniu *PALACE 3* średnie zmniejszenie wyniku w skali HAQ-DI wynosiło od 0,33 do 0,41 punktu po 40, 52 i 104 tygodniach. W badaniu *PALACE 2* wartość średniego zmniejszenia wyniku w skali HAQ-DI wynosiła 0,33 punktu.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 48.**  
**Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 40, 52, 104 i 156 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
<b>HAQ-DI po 40 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)*	-0,34 (b/d)	141	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)*	-0,33 (0,59)	132	Średnia	
<b>HAQ-DI po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	-0,32 (0,55)	132	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	-0,33 (0,51)	117	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-0,35 (0,51)	127	Średnia	
<b>HAQ-DI po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	-0,43 (b/d)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	-0,41 (b/d)	161	Niska	
<b>HAQ-DI po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)**	-0,37 (b/d)	139	Niska	Krytyczna

\*na podstawie danych odczytanych z wykresu

\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,13 punktu w skali HAQ-DI po 16 tygodniach w badaniu *PALACE 1* odnotowano częściej w grupie chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż u chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Różnica

---

między grupami była znamienne statystycznie jedynie w przypadku analizy PP, a wartość NNT wynosiła 9 co świadczy o dużej sile interwencji.

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,30 punktu w skali HAQ-DI po 16 tygodniach zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* odnotowano znamienne statystycznie częściej u chorych w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 49.**  
**Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>MCID ≥0,13 po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	81 (50,3)	161	64 (38,8)	165	1,60 (1,03; 2,48)	0,12 (0,01; 0,22)	9 (5; 100)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Zhang 2015)</i>	ITT	81 (48,2)	168	64 (38,1)	168	1,51 (0,98; 2,34)	0,10 (-0,004; 0,21)	n/d	NIE	Średnia	
<b>MCID ≥0,30 po 16 tyg.</b>											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	64 (39,8)	161	45 (27,3)	165	1,76 (1,10; 2,80)	0,12 (0,02; 0,23)	9 (5; 50)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Zhang 2015)</i>	ITT	64 (38,1)	168	45 (26,8)	168	1,68 (1,06; 2,67)	0,11 (0,01; 0,21)	10 (5; 100)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	54 (32,3)	167	40 (23,7)	169	1,54 (0,95; 2,49)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	118 (35,2)	335	85 (25,2)	337	1,61 (1,16; 2,25)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (6; 34)	TAK	Średnia	



---

Po 24 tygodniach minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,13 punktu w skali HAQ-DI w badaniu *PALACE 3* odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC. Niska wartość NNT, wynosząca 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W przypadku oceny częstości występowania minimalnej klinicznie istotnej różnicy wynoszącej co najmniej 0,30 punktu w badaniu *PALACE 3* po 24 tygodniach leczenia nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 50.**  
**Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
MCID $\geq 0,13$ po 24 tyg.											
<i>PALACE 3 (Birbara 2013a)</i>	PP	77 (48,4)	159	57 (34,8)	164	1,76 (1,13; 2,76)	0,14 (0,03; 0,24)	8 (5; 34)	TAK	Średnia	Krytyczna
MCID $\geq 0,30$ po 24 tyg.											
<i>PALACE 3 (Birbara 2013a)</i>	PP	54 (34,0)	159	45 (27,4)	164	1,36 (0,85; 2,19)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,13 punktu odnotowano po 52 tygodniach u około 60% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh uczestniczących w badaniu *PALACE 1*. W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,30 punktu odnotowano u odpowiednio 45% i 52% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 51.**

**Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
MCID $\geq$ 0,13 po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Zhang 2015)	79 (59,8)	132	Niska	Krytyczna
MCID $\geq$ 0,30 po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Zhang 2015)	59 (44,7)	132	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	66 (52,0)	127	Średnia	

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,13 punktu odnotowano po 104 tygodniach u około 62% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh uczestniczących w badaniu *PALACE 1*. W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,30 punktu odnotowano u odpowiednio 55% i 52% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 52.**

**Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 104 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
MCID $\geq$ 0,13 po 104 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Zhang 2015)	63 (62,4)	101	Niska	Krytyczna
MCID $\geq$ 0,30 po 104 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a, Zhang 2015)	55 (54,5)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	83 (51,6)	161	Niska	

Minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą co najmniej 0,30 punktu odnotowano po 156 tygodniach u około 51% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh uczestniczących w badaniu *PALACE 1*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 53.**

**Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
MCID ≥0,30 po 156 tyg.				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015a)*</i>	71 (51,1)	139	Niska	Krytyczna

\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. Tygodniu

### 6.13.5.2 SF-36 w domenie zdrowia fizycznego

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku SF-36 w domenie zdrowia fizycznego niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 54.**  
**Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
SF-36 PF (zdrowie fizyczne) po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	37,7 (11,0)	168	35,9 (10,9)	168	1,80 (-0,54; 4,14)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	4,23 (7,88)	159	1,81 (7,93)	163	2,42 (0,69; 4,15)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	2,91 (8,30)	153	0,81 (8,39)	153	2,10 (0,23; 3,97)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	3,47 (7,51)	160	1,14 (7,5)	162	2,33 (0,69; 3,97)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	472	n/d	478	2,29 (1,29; 3,30)	TAK	Średnia	

\*w publikacji pełnotekstowej badania *PALACE 1* przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC. W metaanalizie wyników dla tego punktu końcowego wykorzystano wyniki dla zmian wyniku względem wartości początkowych pochodzące z publikacji *NCT01172938*

---

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* po 24 tygodniach wskazuje, iż w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 55.**  
**Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>SF-36 PF (zdrowie fizyczne) po 24 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	5,1 (8,50)	161	1,5 (8,61)	165	3,60 (1,74; 5,46)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	5,01 (8,51)	161	1,45 (8,57)	163	3,56 (1,70; 5,42)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	3,30 (8,43)	154	1,44 (8,51)	153	1,86 (-0,03; 3,75)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	3,37 (7,42)	161	1,03 (7,39)	162	2,34 (0,72; 3,96)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	476	n/d	478	2,57 (1,54; 3,60)	TAK	Średnia	

Po 52 tygodniach średnia zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego wynosiła w badaniach *PALACE 1-3* w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh od 4,97 do 6,35 punktu. W przypadku domeny PCS po 52 tygodniach w badaniu *PALACE 1* wykazano zmianę wyniku o 6,5 punktu.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 56.**

**Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
SF-36 PF (zdrowie fizyczne) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	5,7 (9,0)	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	5,69 (8,995)	130	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	4,97 (9,656)	115	Niska	
<i>PALACE 2</i> (Cutolo 2013)	6,35 (8,67)	b/d	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	5,87 (8,008)	127	Niska	
SF-36 PCS (zdrowie fizyczne) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	6,5 (8,7)	130	Średnia	Krytyczna

## 6.13.6 Aktywność choroby

### 6.13.6.1 DAS-28

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.



**Tabela 57.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS		
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
DAS-28 (CRP) po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	4,0 (1,3)	168	4,6 (1,2)	168	-0,60 (-0,87; -0,33)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-0,79 (1,03)	154	-0,26 (1,03)	159	-0,53 (-0,76; -0,30)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-0,67 (0,98)	151	-0,27 (1,00)	150	-0,40 (-0,62; -0,18)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-0,77 (1,1)	167	-0,28 (1,0)	169	-0,49 (-0,71; -0,27)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-0,74 (1,08)	160	-0,28 (1,07)	163	-0,46 (-0,69; -0,23)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	465	n/d	472	-0,46 (-0,59; -0,33)	TAK	Średnia	

\* w publikacji pełnotekstowej badania *PALACE 1* przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC. W metaanalizie wyników dla tego punktu końcowego wykorzystano wyniki dla zmian wyniku względem wartości początkowych pochodzące z publikacji *NCT01172938*

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 58.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
DAS-28 (CRP) po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-0,91 (1,14)	161	-0,20 (1,16)	165	-0,71 (-0,96; -0,46)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-0,90 (1,10)	159	-0,20 (1,10)	161	-0,70 (-0,94; -0,46)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-0,65 (1,02)	152	-0,27 (1,03)	150	-0,38 (-0,61; -0,15)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-0,75 (1,10)	161	-0,27 (1,11)	163	-0,48 (-0,72; -0,24)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	472	n/d	474	-0,52 (-0,65; -0,38)	TAK	Średnia	

W badaniach *PALACE 1-3* po 52 tygodniach leczenia średnia zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 wynosiła w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh od 1,30 do 1,41 punktu. Po 104 tygodniach zmiana wyniku wynosiła 1,83 w badaniu *PALACE 1* oraz 1,59 w badaniu *PALACE 3*. Po 156 tygodniach leczenia średnia zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 wynosiła w badaniu *PALACE 1* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh 1,90 punktu.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 59.**

**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 52, 104 i 156 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
<b>DAS-28 (CRP) po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)*	-1,31 (1,114)	129	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	-1,30 (1,033)	117	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)**	-1,41 (1,204)	127	Niska	
<b>DAS-28 (CRP) po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	-1,83 (b/d)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	-1,59 (b/d)	161	Niska	
<b>DAS-28 (CRP) po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)***	-1,90 (b/d)	136	Niska	Krytyczna

\*w publikacji *PALACE 1* (Kavanaugh 2015) przedstawiono mniej dokładne dane (średnia: -1,31, SD: 1,1)

\*\* w publikacji *PALACE 3* (Edwards 2016) przedstawiono mniej dokładne dane (średnia: -1,4, SD: 1,2)

\*\*\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

W badaniu *PALACE 3* w czasie 16 tygodni liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 wynosiła poniżej 2,6 punktu była większa w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 60.**

**Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
DAS-28 (CRP) < 2,6 pkt po 16 tyg.											
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	30 (18,0)	167	13 (7,7)	169	2,63 (1,32; 5,24)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (6; 34)	TAK	Wysoka	Krytyczna

---

W badaniu *PALACE 1* w czasie 24 tygodni liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 wynosiła poniżej 2,6 punktu była większa w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie, a wartość NNT wynosząca 7 świadczy o dużej sile interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 61.**

**Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
DAS-28 (CRP) < 2,6 pkt po 24 tyg.											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	30 (18,6)	161	4 (2,4)	165	9,22 (3,17; 26,83)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)	TAK	Wysoka	Krytyczna

W badaniu *PALACE 1* po 52, 104 i 156 tygodniach odsetek chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 była poniżej 2,6 punktu wynosił odpowiednio około 23%, 39% i 42%. W badaniu *PALACE 3* po 52 i 104 tygodniach odsetek ten wynosił odpowiednio około 30% i 43%.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 62.**

**Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 52, 104 i 156 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
<b>DAS-28 (CRP) &lt; 2,6 pkt po 52 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	30 (23,3)	129	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	38 (29,9)	127	Średnia	
<b>DAS-28 (CRP) &lt; 2,6 pkt po 104 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	39 (38,6)	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	69 (43,4)	159	Niska	
<b>DAS-28 (CRP) &lt; 2,6 pkt po 156 tyg.</b>				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)*	57 (41,9)	136	Niska	Krytyczna

\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

### 6.13.6.2 CDAI

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 63.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
CDAI po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	20,4 (13,6)	168	25,6 (13,7)	168	-5,20 (-8,12; -2,28)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-8,72 (11,60)	158	-3,84 (11,68)	158	-4,88 (-7,45; -2,31)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-6,81 (10,50)	146	-3,30 (10,63)	149	-3,51 (-5,92; -1,10)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-7,70 (11,00)	156	-2,76 (10,96)	159	-4,94 (-7,37; -2,51)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	460	n/d	466	-4,42 (-5,85; -3,00)	TAK	Średnia	

\* w publikacji pełnotekstowej badania *PALACE 1* przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC. W metaanalizie wyników dla tego punktu końcowego wykorzystano wyniki dla zmian wyniku względem wartości początkowych pochodzące z publikacji *NCT01172938*

---

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* po 24 tygodniach wskazuje, iż w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 64.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
CDAI po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-9,6 (12,05)	161	-3,1 (12,46)	165	-6,50 (-9,16; -3,84)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-9,52 (12,04)	161	-3,14 (12,13)	158	-6,38 (-9,03; -3,73)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-6,35 (10,68)	148	-3,21 (10,79)	149	-3,14 (-5,58; -0,70)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-7,81 (11,25)	158	-2,53 (11,21)	159	-5,28 (-7,75; -2,81)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	467	n/d	466	-4,85 (-6,31; -3,40)	TAK	Średnia	

Po 52 tygodniach leczenia średnia zmiana aktywności choroby, oceniana za pomocą skali CDAI wynosiła w badaniach *PALACE 1-3*, w grupie chorych stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh około 14 punktów.

**Tabela 65.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
CDAI po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	-14,54 (12,009)	129	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	-14,38 (11,531)	114	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	-14,14 (11,354)	124	Niska	

\*w publikacji *PALACE 1* (Kavanaugh 2015) przedstawiono mniej dokładne dane (średnia: -14,5, SD: 12,0)

### 6.13.6.3 Zmiana stężenia CRP

W badaniu *PALACE 1* po 16 tygodniach leczenia, w grupie chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą średnią zmianę stężenia CRP niż u chorych w grupie PLC +/- LMPCh. W badaniu *PALACE 3* różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. Wynik metaanalizy obu badań wskazuje na brak znamiennych statystycznie różnic między grupami APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i PLC +/- LMPCh dla średniej zmiany stężenia CRP.

**Tabela 66.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Zmiana stężenia CRP [mg/dl] po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	0,73 (0,87)	168	1,6 (2,0)	168	-0,87 (-1,20; -0,54)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-0,11 (1,78)	167	-0,02 (1,25)	169	-0,09 (-0,42; 0,24)	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	n/d	335	n/d	337	-0,48 (-1,24; 0,28)	NIE	Średnia	

\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC

---

W badaniu *PALACE 1* po 24 tygodniach leczenia, w grupie chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano większą średnią zmianę stężenia CRP niż u chorych w grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

---

**Tabela 67.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Zmiana stężenia CRP [mg/dl] po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-0,05 (1,14)	161	0,17 (1,16)	165	-0,22 (-0,47; 0,03)	NIE	Wysoka	Krytyczna

Po 52 tygodniach leczenia zmianę stężenia CRP w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh analizowano w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3*. W obydwu badaniach wykazano redukcję stężenia CRP. Ze względu na różny sposób prezentacji danych w badaniach nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników pomiędzy sobą.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 68.**  
**Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia CRP [mg/dl] po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)*	-16,2 (b/d)	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-0,33 (1,68)	126	Średnia	

\*podano jako mediana [%]

#### 6.13.6.4 Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza niż w przypadku grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 69.**  
**Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (skala VAS 0-100 mm) po 16 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	45,9 (25,7)	168	53,8 (24,6)	168	-7,90 (-13,28; -2,52)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-9,7 (28,9)	167	-4,1 (26,1)	169	-5,60 (-11,49; 0,29)	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	n/d	335	n/d	337	-6,85 (-10,83; -2,88)	TAK	Wysoka	
<b>Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS 0-100 mm) po 16 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	36,9 (24,7)	168	46,8 (24,9)	168	-9,90 (-15,20; -4,60)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-20,0 (22,3)	167	-7,4 (21,1)	169	-12,60 (-17,24; -7,96)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	n/d	335	n/d	337	-11,43 (-14,92; -7,93)	TAK	Wysoka	

\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC

---

Po 24 tygodniach leczenia, w badaniu *PALACE 1* zarówno w przypadku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego, jak i oceny przez lekarza większą zmianę średniego wyniku wykazano w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w przypadku grupy kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 70.**  
**Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (skala VAS 0-100 mm) po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-12,1 (24,11)	161	-2,1 (24,41)	165	-10,0 (-15,27; -4,73)	TAK	Wysoka	Krytyczna
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS 0-100 mm) po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-19,1 (24,11)	161	-6,7 (24,41)	165	-12,4 (-17,67; -7,13)	TAK	Wysoka	Krytyczna

Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego po 52 tygodniach leczenia wynosiła w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh została przeanalizowana na podstawie wyników badań *PALACE 1* i *PALACE 3*. W obydwu badaniach wykazano zmniejszenie aktywności choroby, zarówno w ocenie chorego, jak i w ocenie lekarza. Ze względu na różny sposób prezentacji danych w badaniach nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników pomiędzy sobą.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 71.**  
**Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (skala VAS 0-100 mm) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	-28,6 (b/d)*	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-17,9 (29,1)	126	Średnia	
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS 0-100 mm) po 52 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	-61,7 (b/d)*	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-31,5 (21,0)	126	Średnia	

\*podano jako mediana [%]

### 6.13.7 Nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie chorych poddanych terapii APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wydaje się również zasadne wnioskowanie o istotności klinicznej uzyskanej różnicy.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 72.**  
**Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>Nasilenie bólu w ocenie chorego po 16 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*</i>	ITT	44,4 (25,3)	168	53,4 (23,5)	168	-9,00 (-14,22; -3,78)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-13,5 (23,33)	159	-5,7 (23,51)	165	-7,80 (-12,90; -2,70)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-11,9 (23,42)	152	-7,0 (23,72)	151	-4,90 (-10,21; 0,41)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-12,7 (22,97)	161	-4,9 (22,92)	164	-7,80 (-12,79; -2,81)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	472	n/d	480	-6,90 (-9,86; -3,94)	TAK	Średnia	

\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC

---

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* po 24 tygodniach wskazuje, iż w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 73.**  
**Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>Nasilenie bólu w ocenie chorego po 24 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-14,8 (22,84)	161	-4,1 (23,12)	165	-10,70 (-15,69; -5,71)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-14,7 (22,53)	162	-4,2 (22,86)	165	-10,50 (-15,42; -5,58)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-9,7 (23,25)	153	-8,0 (23,42)	152	-1,70 (-6,94; 3,54)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-10,9 (22,53)	162	-4,4 (22,41)	164	-6,50 (-11,38; -1,62)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	477	n/d	481	-6,30 (-11,21; -1,39)	TAK	Niska	

We wszystkich poddanych analizie badaniach wykazano redukcję nasilenia bólu w ocenie chorego po 52 tygodniach. Zmiana ta wynosiła w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh około 20 punktów w badaniu *PALACE 1*, około 13 punktów w badaniu *PALACE 2* i około 19 punktów w badaniu *PALACE 3*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 74.**

**Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
Nasilenie bólu w ocenie chorego po 52 tyg.				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	-30,9*	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	-20,3 (23,37)	131	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	-12,9 (26,54)	117	Niska	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	-18,7 (27,01)	127	Niska	

\*wynik przedstawiono jako mediana [%]

### 6.13.8 Obrzęknięte i tkliwe stawy

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* wskazuje, iż po 16 tygodniach leczenia zmiana liczby obrzękniętych stawów oraz zmiana liczby tkliwych stawów była większa u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami w obu przypadkach była znamienna statystycznie. Wydaje się również być zasadne wnioskowanie o istotności klinicznej zaobserwowanej różnicy.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 75.**  
**Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 16 tyg.*</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)**</i>	ITT	7,5 (8,3)	168	10,9 (10,2)	168	-3,40 (-5,39; -1,41)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-3,5 (8,1)	167	-1,3 (7,0)	169	-2,20 (-3,82; -0,58)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	n/d	335	n/d	337	-2,68 (-3,93; -1,42)	TAK	Wysoka	
<b>Liczba tkliwych stawów (0-78) po 16 tyg.***</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)**</i>	ITT	15,8 (14,7)	168	21,2 (16,2)	168	-5,40 (-8,71; -2,09)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	ITT	-6,3 (10,5)	167	-0,8 (8,9)	169	-5,50 (-7,58; -3,42)	TAK	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3</i>	ITT	n/d	335	n/d	337	-5,47 (-7,23; -3,71)	TAK	Wysoka	

\*w badaniu *PALACE 3 (Edwards 2016)* przedstawiono dodatkowo dane na temat zmiany procentowej, która wyniosła w grupie APR -24,5 (95,8) dla N=161 a w grupie PLC -9,6 (72,5) dla N=165;

\*\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC

\*\*\*w badaniu *PALACE 3 (Edwards 2016)* przedstawiono dodatkowo dane na temat zmiany procentowej, która wyniosła w grupie APR -32,1 (55,5) dla N=161 a w grupie PLC 0,9 (67,8) dla N=165, p≤0,0001

---

W badaniu *PALACE 1* po 24 tygodniach leczenia, w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę liczby obrzękniętych i tkliwych stawów niż u chorych w grupie PLC +/- LMPCh. Uzyskane wyniki mogą być również uznane za istotne klinicznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 76.**  
**Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 24 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-5,1 (7,99)	161	-1,4 (8,09)	165	-3,70 (-5,45; -1,95)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<b>Liczba tkliwych stawów (0-78) po 24 tyg.</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-7,8 (12,69)	161	-0,91 (12,97)	165	-6,89 (-9,68; -4,10)	TAK	Wysoka	Krytyczna

W badaniu *PALACE 3* u chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh średnia zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła po 40 i 52 tygodniach leczenia odpowiednio około 67% i 54%. W badaniu *PALACE 1* po 52 tygodniach mediana zmiany liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 78% i 63%. Ze względu na zróżnicowany sposób prezentacji wyników w analizowanych badaniach nie było możliwe ich porównanie pomiędzy sobą.

Dane szczegółowe wskazano poniżej.

**Tabela 77.**  
**Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 40 i 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD) [%]	N		
Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 40 tyg.				
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016) <sup>^</sup>	-66,7 (39,1)	131	Średnia	Krytyczna
Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	-77,8*	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-66,8 (49,2)	127	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-7,8 (7,8)**	126	Średnia	
Liczba tkliwych stawów (0-78) po 40 tyg.				
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016) <sup>^</sup>	-53,7 (21,3)	131	Średnia	Krytyczna
Liczba tkliwych stawów (0-78) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	-62,5*	130	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-53,5 (47,6)	127	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	-10,7 (11,5)**	126	Średnia	

\*mediana [%]

\*\*średnia (SD)

<sup>^</sup>na podstawie danych odczytanych z wykresu

Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh wynosiła w badaniu *PALACE 1* po 104 tygodniach odpowiednio około 88% i 77% (mediany). Średnia zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów u chorych w grupie APR

w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 3* po 104 tygodniach wynosiła odpowiednio około 75% i 67%.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 78.**  
**Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 104 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia [%]	N		
Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 104 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	-87,5*	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	-74,7	161	Niska	
Liczba tkliwych stawów (0-78) po 104 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2014a)	-76,7*	101	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2015)	-66,5	161	Niska	

\*mediana [%]

Zgodnie w wynikami badania *PALACE 1* u chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh po 156 tygodniach leczenia liczba obrzękniętych stawów zmniejszyła się o około 81% zaś liczba tkliwych stawów o około 73%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 79.**  
**Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 156 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia [%]	N		
Liczba obrzękniętych stawów (0-76) po 156 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)*	-81,2	139	Niska	Krytyczna
Liczba tkliwych stawów (0-78) po 156 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015a)*	-73,2	139	Niska	Krytyczna

\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

---

### **6.13.9 Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES i stopnia ciężkości zapalenia palców**

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, iż po 16 tygodniach leczenia u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano większą zmianę oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES oraz większą zmianę stopnia ciężkości zapalenia palców niż w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 80.**

**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>MASES (0-13) po 16 tyg.*</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)**</i>	ITT	3,3 (3,2)	108	4,3 (3,6)	95	-1,00 (-1,94; -0,06)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-1,3 (2,91)	108	-0,9 (2,92)	95	-0,40 (-1,20; 0,40)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-1,4 (2,86)	97	-1,0 (2,90)	100	-0,40 (-1,20; 0,40)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-1,0 (2,79)	107	-0,7 (2,78)	106	-0,30 (-1,05; 0,45)	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	312	n/d	301	-0,36 (-0,82; 0,09)	NIE	Średnia	
<b>Ocena stopnia ciężkości zapalenia palców (<i>dactylitis</i>) (0-20) po 16 tyg.***</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)#</i>	ITT	1,5 (1,9)	66	2,0 (2,7)	63	-0,50 (-1,31; 0,31)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-1,7 (2,27)	66	-1,4 (2,22)	63	-0,30 (-1,07; 0,47)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-1,3 (2,18)	70	-1,1 (2,22)	63	-0,20 (-0,95; 0,55)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	-2,1 (2,79)	76	-1,3 (2,78)	67	-0,80 (-1,71; 0,11)	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	212	n/d	193	-0,39 (-0,85; 0,07)	NIE	Średnia	

---

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgnistych oraz wykonano co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania do 16 tyg. lub w 16 tyg. trwania badania

\*\*przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami APR30 i PLC ( $p=0,03$ ), z powodu czego niemożliwe jest przeprowadzenie metaanalizy z uwzględnieniem wyniku z publikacji *PALACE 1 (Kavanaugh 2014)*

\*\*\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu oraz wykonano co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania do 16 tyg. lub w 16 tyg. trwania badania

#przedstawiono jedynie wyniki odnotowane u chorych po 16 tygodniach leczenia. W publikacji nie zawarto p-wartości umożliwiających obliczenie zmian względem wartości początkowych w grupach. Analiza danych wyjściowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami APR30 i PLC

---



---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES oraz większą zmianę stopnia ciężkości zapalenia palców niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 81.**

**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<b>MASES (0-13) po 24 tyg.*</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-1,7 (3,00)	107	-0,8 (3,04)	96	-0,90 (-1,73; -0,07)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-1,6 (3,04)	110	-0,8 (3,04)	96	-0,80 (-1,63; 0,03)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-1,3 (2,87)	98	-0,9 (2,90)	100	-0,40 (-1,20; 0,40)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)#</i>	ITT LOCF	-1,1 (3,0)	107	-0,7 (2,99)	106	-0,40 (-1,20; 0,40)	NIE	Wysoka	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	315	n/d	302	-0,53 (-1,00; -0,06)	TAK	Średnia	
<b>Ocena stopnia ciężkości zapalenia palców (dactylitis) (0-20) po 24 tyg.**</b>									
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	-1,8 (2,18)	65	-1,3 (2,16)	64	-0,50 (-1,25; 0,25)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	-1,8 (2,19)	66	-1,3 (2,16)	64	-0,50 (-1,25; 0,25)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	-1,4 (2,19)	71	-1,1 (2,14)	63	-0,30 (-1,03; 0,43)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)##</i>	ITT LOCF	-2,3 (2,81)	77	-1,3 (2,86)	67	-1,00 (-1,93; -0,07)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	214	n/d	194	-0,54 (-1,00; -0,09)	TAK	Średnia	

---

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz wykonano co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania do 24 tyg. lub w 24 tyg. trwania badania

\*\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu oraz wykonano co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu badania do 24 tyg. lub w 24 tyg. trwania badania

#dane dotyczące liczebności grup oraz odchylenia standardowe dla średnich uzyskano z publikacji *PALACE 3 (NCT01212770)*

##w badaniu *PALACE 3 (Edwards 2016)* przedstawiono jedynie średnie (nie podano zarówno wartości SD dla średnich, jak również liczebności grup. W celu umożliwienia przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano wyniki przedstawione w publikacji *PALACE 3 (NCT01212770)* – ze względu na różnice pomiędzy publikacjami co do wartości średnich zdecydowano o przedstawieniu wyniku w całości z publikacji *NCT01212770* (średnie przedstawione w publikacji Edwards 2016 wynosiły odpowiednio dla APR i PLC -2,4 i -1,4 pkt.)

---

Po 52 tygodniach leczenia, u chorych w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh redukcja wyniku oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES wynosiła od 1,9 jednostki w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* do 2,1 jednostki w badaniu *PALACE 2*. Zmniejszenie stopnia ciężkości zapalenia palców wynosiło zaś od 1,8 jednostki w badaniu *PALACE 1* i *PALACE 2* do 3,6 jednostki w badaniu *PALACE 3*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 82.**

**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD) [jednostki na skali]	N		
<b>MASES (0-13) po 52 tyg.*</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	-66,7**	89	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	-1,9 (2,93)	89	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	-2,1 (2,82)	78	Niska	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	-1,9 (2,99)	87	Niska	
<b>Ocena stopnia ciężkości zapalenia palców (<i>dactylitis</i>) (0-20) po 52 tyg.***</b>				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	-100,0**	49	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	-1,8 (3,23)	49	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	-1,8 (2,06)	60	Niska	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	-3,6 (4,30)	61	Niska	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz możliwe było dokonanie oceny w 52 tygodniu

\*\*mediana [%] (zmiana liczby palców objętych stanem zapalnym przedstawiona w procentach)

\*\*\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu oraz możliwe było dokonanie oceny w 52 tygodniu

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% wykazano u większego odsetka chorych niż w przypadku grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 83.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowo go w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
Poprawa w skali MASES ≥ 20% po 16 tyg.*											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	60 (52,6)	114	48 (49,0)	98	1,16 (0,67; 1,99)	0,04 (-0,10; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	57 (56,4)	101	55 (52,9)	104	1,15 (0,67; 2,00)	0,04 (-0,10; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	61 (54,5)	112	58 (53,2)	109	1,05 (0,62; 1,79)	0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	178 (54,4)	327	161 (51,8)	311	1,12 (0,82; 1,53)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% wykazano u większego odsetka chorych niż w przypadku grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 84.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>Poprawa w skali MASES ≥ 20% po 24 tyg.*</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	69 (60,5)	114	46 (46,9)	98	1,73 (1,00; 2,99)	0,14 (0,002; 0,27)	8 (4; 500)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	58 (57,4)	101	53 (51,0)	104	1,30 (0,75; 2,25)	0,06 (-0,07; 0,20)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	61 (54,5)	112	56 (51,4)	109	1,13 (0,67; 1,92)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	188 (57,5)	327	155 (49,8)	311	1,36 (1,00; 1,86)	0,08 (-0,0007; 0,15)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgnistych

Po 52 tygodniach leczenia w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których odnotowano poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% wynosił w badaniach *PALACE 1-3* odpowiednio około 75%, 69% i 71%.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 85.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
Poprawa w skali MASES $\geq$ 20% po 52 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	67 (75,3)	89	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	54 (69,2)	78	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	62 (71,3)	87	Niska	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach leczenia był większy niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.



**Tabela 86.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcoweg o w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>Redukcja nasilenia zapalenia palców ≥ 1pkt. po 16 tyg.*</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	41 (60,3)	68	39 (57,4)	68	1,13 (0,57; 2,24)	0,03 (-0,14; 0,19)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	45 (61,6)	73	39 (59,1)	66	1,11 (0,56; 2,20)	0,03 (-0,14; 0,19)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	57 (71,3)	80	42 (59,2)	71	1,71 (0,87; 3,37)	0,12 (-0,03; 0,27)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	143 (64,7)	221	120 (58,5)	205	1,29 (0,87; 1,91)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 24 tygodniach leczenia był większy niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane wskazano poniżej.

**Tabela 87.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowe go w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<b>Redukcja nasilenia zapalenia palców ≥ 1pkt. po 24 tyg. *</b>											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	47 (69,1)	68	41 (60,3)	68	1,47 (0,73; 2,99)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	50 (68,5)	73	41 (62,1)	66	1,33 (0,66; 2,67)	0,06 (-0,09; 0,22)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	59 (73,8)	80	43 (60,6)	71	1,83 (0,92; 3,64)	0,13 (-0,02; 0,28)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	156 (70,6)	221	125 (61,0)	205	1,53 (1,02; 2,29)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (6; 100)	TAK	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

Odsetek chorych w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 52 tygodniach leczenia wynosił od około 78% w badaniu *PALACE 1* do 92% w badaniu *PALACE 3*.

Dane szczegółowe znajdują się poniżej.

**Tabela 88.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
Redukcja nasilenia zapalenia palców ≥ 1pkt. po 52 tyg*				
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	38 (77,6)	49	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	51 (85,0)	60	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	56 (91,8)	61	Niska	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia był nieznacznie większy niż grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 89.**  
**Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
Wynik w skali MASES równy 0 po 16 tyg.*											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	26 (22,8)	114	15 (15,3)	98	1,63 (0,81; 3,30)	0,08 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	21 (20,8)	101	24 (23,1)	104	0,88 (0,45; 1,70)	-0,02 (-0,14; 0,09)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	23 (20,5)	112	27 (24,8)	109	0,78 (0,42; 1,48)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	70 (21,4)	327	66 (21,2)	311	1,02 (0,70; 1,49)	0,00 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia był większy niż grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 90.**  
**Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowe go w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
Wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców równy 0 po 16 tyg.											
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	26 (38,2)	68	27 (39,7)	68	0,94 (0,47; 1,87)	-0,01 (-0,18; 0,15)	n/d	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	28 (41,2)	68	28 (41,2)	68	1,00 (0,51; 1,98)	0,00 (-0,17; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	33 (41,3)	80	25 (35,2)	71	1,29 (0,67; 2,50)	0,06 (-0,09; 0,22)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	87 (40,3)	216	80 (38,6)	207	1,07 (0,73; 1,58)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia był większy niż grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. W przypadku analizy pojedynczych badań, znamienne statystycznie różnicę między grupami dla analizowanego punktu końcowego wykazano jedynie w przypadku badania *PALACE 1*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.



**Tabela 91.**  
**Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowe go w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
Wynik w skali MASES równy 0 po 24 tyg.*											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	36 (33,6)	107	14 (14,4)	97	3,01 (1,50; 6,02)	0,19 (0,08; 0,31)	6 (4; 13)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	36 (31,6)	114	14 (14,3)	98	2,77 (1,39; 5,52)	0,17 (0,06; 0,28)	6 (4; 17)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT	23 (22,8)	101	25 (24,0)	104	0,93 (0,49; 1,78)	-0,01 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	31 (27,7)	112	31 (28,4)	109	0,96 (0,54; 1,73)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	90 (27,5)	327	70 (22,5)	311	1,33 (0,68; 2,61)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE	Niska	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odsetek chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia był większy niż grupie PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami nie była jednak znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 92.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
Wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców równy 0 po 24 tyg.*											
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	PP	31 (47,7)	65	27 (40,9)	66	1,32 (0,66; 2,63)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	31 (45,6)	68	27 (39,7)	68	1,27 (0,64; 2,51)	0,06 (-0,11; 0,22)	17 (5; 10)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	32 (47,1)	68	28 (41,2)	68	1,27 (0,64; 2,50)	0,06 (-0,11; 0,23)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	37 (46,3)	80	26 (36,6)	71	1,49 (0,78; 2,86)	0,10 (-0,06; 0,25)	n/d	NIE	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	100 (46,3)	216	81 (39,1)	207	1,34 (0,91; 1,98)	0,07 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE	Średnia	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

Po 52 tygodniach leczenia odsetek chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 był zbliżony w badaniach *PALACE 1-3* i wynosił od 37 do 38%, zaś odsetek chorych u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców był równy 0 wynosił od 63 do 69%.

Dane szczegółowe wskazano poniżej.

**Tabela 93.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 52 tygodniach leczenia**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n (%)	N		
Wynik w skali MASES równy 0 po 52 tyg.*				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	34 (38,2)	89	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	29 (37,2)	78	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	32 (36,8)	87	Niska	
Wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców równy 0 po 52 tyg.**				
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	31 (63,3)	49	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	39 (65,0)	60	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	42 (68,9)	61	Niska	

\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych

\*\*punkt końcowy analizowany u chorych, u których obecność zapalenia palców stwierdzono na początku udziału w badaniu

### 6.13.10 Skala FACIT (zmęczenie)

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano znamienne statystycznie większą zmianę wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 94.**  
**Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 16 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
FACIT (zmęczenie; 0-13) po 16 tyg.									
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	3,88 (8,76)	159	1,55 (8,82)	162	2,33 (0,41; 4,25)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	2,75 (8,87)	154	0,63 (8,96)	153	2,12 (0,13; 4,11)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	3,72 (8,11)	160	1,18 (8,10)	160	2,54 (0,76; 4,32)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT LOCF	n/d	473	n/d	475	2,35 (1,25; 3,44)	TAK	Średnia	

---

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3* w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni odnotowano znamienne statystycznie większą zmianę wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 95.**  
**Zmiana na podstawie skali FACIT w domenie zmęczenia po 24 tygodniach**

Badanie (publikacja)	Analiza	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
FACIT (zmęczenie; 0-13) po 24 tyg.									
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	ITT LOCF	3,33 (8,76)	161	1,12 (8,82)	163	2,21 (0,30, 4,12)	TAK	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	ITT LOCF	2,65 (8,85)	154	0,52 (8,92)	153	2,13 (0,14, 4,12)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	ITT LOCF	3,27 (8,30)	161	0,83 (8,27)	161	2,44 (0,63, 4,25)	TAK	Średnia	
<i>Wynik metaanalizy badań PALACE 1-3</i>	ITT	n/d	476	n/d	477	2,27 (1,17, 3,37)	TAK	Średnia	

W badaniach *PALACE 1-3* średnia zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 52 tygodniach leczenia wynosiła od 3,67 do 6,20 punktu.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 96.**  
**Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 52 tygodniach**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N		
FACIT (zmęczenie; 0-13) po 52 tyg.				
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	3,67 (9,078)	128	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	4,38 (9,847)	115	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	6,20 (8,679)	127	Niska	

\*w publikacji *PALACE 1* (Kavanaugh 2015) przedstawiono mniej dokładne dane (średnia: 3,7, SD: 9,1)



---

## 6.14 Ocena bezpieczeństwa apremilastu względem placebo – populacja ogółem

Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

### 6.14.1 Zgony

W czasie 24 tygodni zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* nie odnotowano przypadków zgonu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Zgony	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	335	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Wysoka	

W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* w czasie 52 tygodni u chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 98.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Zgony	0 (0,0)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Zgony	0 (0,0)	242	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* wśród 171 chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w okresie od 52 do 104 tygodnia leczenia odnotowano tylko 1 przypadek zgonu. Był on spowodowany wypadkiem komunikacyjnym.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 99.**  
**Częstość występowania zgonów w okresie od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Zgony	1 (0,6)*	171	Niska	Krytyczna

\*zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego

---

## 6.14.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni występowały istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. W oparciu o wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem występowały w badaniu *PALACE 1* nieznacznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 100.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	103 (61,3)	168	81 (48,2)	168	1,70 (1,10; 2,63)	0,13 (0,03; 0,24)	7 (4; 33)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		104 (62,3)	167	83 (49,4)	168	1,69 (1,09; 2,61)	0,13 (0,02; 0,23)	7 (4; 50)	TAK	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		207 (61,8)	335	164 (48,8)	336	1,70 (1,25; 2,31)	0,13 (0,06; 0,20)	7 (5; 16)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	11 (6,5)	168	6 (3,6)	168	1,89 (0,68; 5,24)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	9 (5,4)	168	7 (7,2)	168	1,30 (0,47; 3,58)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		4 (2,5)	162	3 (1,9)	159	1,32 (0,29; 5,98)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		6 (3,6)	167	9 (5,4)	168	0,66 (0,23; 1,89)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		19 (3,8)	497	19 (3,8)	495	1,00 (0,52; 1,91)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich)	64 (38,1)	168	24 (14,3)	168	3,69 (2,17; 6,29)	0,24 (0,15; 0,33)	4 (3; 6)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		62 (38,3)	162	19 (11,9)	159	4,57 (2,57; 8,11)	0,26 (0,17; 0,35)	3 (2; 5)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		57 (34,1)	167	18 (10,7)	168	4,32 (2,41; 7,75)	0,23 (0,15; 0,32)	4 (3; 6)	TAK	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		183 (36,8)	497	61 (12,3)	495	4,15 (3,00; 5,75)	0,24 (0,19; 0,30)	4 (3; 5)	TAK	Średnia	

W czasie 52 tygodni u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 68% chorych w badaniu *PALACE 3* i około 71% chorych w badaniu *PALACE 1*. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) wystąpiły w badaniach *PALACE 1-3* u odpowiednio od około 4 do 8% chorych i od 35 do 41% chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *PALACE 1* wystąpiły zaś u 6% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 101.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Zdarzenia niepożądane ogółem	174 (71,0)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		165 (68,2)	242	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	19 (7,8)	245	Średnia	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		12 (5,1)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		10 (4,1)	242	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich)	93 (38,0)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		96 (41,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		84 (34,7)	242	Niska	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	15 (6,1)	245	Średnia	

\*u chorych leczonych APR w dawce 30 mg od początku udziału w badaniu 3 ciężkie zdarzenia niepożądanych wystąpiły pomiędzy 24. a 52. tygodniem (zapalenie żołądka i jelit, zawał mięśnia sercowego, choroba zwyrodnieniowa stawów)



W okresie od 52 do 104 tygodnia zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u około 59% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły zaś u około 5% chorych w badaniu *PALACE 1* oraz u około 9% chorych w badaniu *PALACE 3*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 102.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	101 (59,1)	171	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 (4,7)	171	Niska	
<i>PALACE 3 (Edwards 2015)</i>		b/d (8,7)	b/d	Niska	

W okresie od 104 do 156 tygodnia ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniu *PALACE 1* w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh u około 7% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 103.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie od 104 do 156 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015a)*</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	b/d (6,9)	b/d	Niska	Krytyczna

\*dane podane dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę APR, bez względu na to czy leczenie APR rozpoczęli w 0., 16. czy 24. tygodniu;

---

### **6.14.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane**

#### **6.14.3.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Autorzy badania *PALACE 1* wskazali ponadto, że ciężkie infekcje, które odnotowano w trakcie jego trwania ustępowały po standardowej terapii antybiotykowej, a chorzy kontynuowali udział w badaniu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 104.**

**Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	Ciężkie infekcje ogółem	2 (1,2)	168	2 (1,2)	168	1,00 (0,14; 7,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	Wysoka	Krytyczna
PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	Infekcja spowodowana bakteriami <i>Clostridium</i>	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Wysoka	
PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	Zapalenie płuc (analizowane jako działanie niepożądane)	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Wysoka	
PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Wysoka	
PALACE 1 (Kavanaugh 2014)	Bakteryjne zakażenie rany	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Wysoka	
PALACE 1 (NCT01172938)	Nieżyt żołądka i jelit	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Płatowe zapalenie płuc	1 (0,6)	167	0 (0,0)	168	7,43 (0,15; 374,63)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Ropień odbytu	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Zapalenie płuc	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Bakteryjne zapalenie płuc	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Infekcja dróg moczowych	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W czasie 52 tygodni ciężkie zakażenia ogółem wystąpiły u około 1% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*. Poszczególne zdarzenia w ramach rozpatrywanej kategorii występowały w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* nie częściej niż u 0,4% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 105.**

**Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Ciężkie zakażenia ogółem	3 (1,2)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zakażenie spowodowana bakteriami <i>Clostridium</i>	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie płuc	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Bakteryjne zakażenie rany	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Nieżyt żołądka i jelit	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Płatowe zapalenie płuc	1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Ropień odbytu	1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zapalenie płuc	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Bakteryjne zapalenie płuc	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	242	Niska	

W czasie od 52 do 104 tygodnia leczenia ciężkie zakażenia ogółem wystąpiły jedynie u 0,6% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 106.**

**Częstość występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Ciężkie zakażenia ogółem	1 (0,6)	171	Niska	Krytyczna

### **6.14.3.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

W odniesieniu do żadnego spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) nie odnotowano w badaniach *PALACE 1-3* istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 107.**

**Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Złośliwe guzy lite ogółem	1 (0,6)	168	1 (0,6)	168	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Rak piersi	1	168	0	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	335	0 (0,0)	336	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>		Rak prostaty	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Łagodny guz tarczycy	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	0 (0,0)	327	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Gruczolak prostaty	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Rak podstawnokomórkowy	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Chłoniak T-komórkowy	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Tłuszczak	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	



W czasie 52 tygodni zdarzenia z kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) wystąpiły u mniej niż 0,4% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 108.**

**Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
PALACE 1 (NCT01172938)	Rak piersi	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
PALACE 3 (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	
PALACE 1 (NCT01172938)	Rak prostaty	0 (0,0)	245	Niska	
PALACE 2 (NCT01212757)	Łagodny guz tarczycy	1 (0,4)	234	Niska	
PALACE 3 (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	
PALACE 2 (NCT01212757)	Gruzołak prostaty	1 (0,4)	234	Niska	
PALACE 2 (NCT01212757)	Rak podstawnokomórkowy	0 (0,0)	234	Niska	
PALACE 2 (NCT01212757)	Chłoniak T-komórkowy	0 (0,0)	234	Niska	
PALACE 3 (NCT01212770)	Tłuszczak	0 (0,0)	242	Niska	
PALACE 3 (NCT01212770)	Tętniak wewnątrzczaszkowy	1 (0,4)	242	Niska	

---

### **6.14.3.3 Zaburzenia układu nerwowego**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 109.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
PALACE 1 (NCT01172938)	Zespół cieśni nadgarstka	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
PALACE 1 (NCT01172938)	Drgawki	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Ból głowy	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Napięciowy ból głowy	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Neuropatia cukrzycowa	0 (0,0)	162	1 (0,6)	159	0,13 (0,003; 6,69)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	

---

W czasie 52 tygodni zdarzenia z kategorii zaburzenia układu nerwowego wystąpiły w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2* u mniej niż 0,4% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 110.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zespół cieśni nadgarstka	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Drgawki	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Ból głowy	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Napięciowy ból głowy	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Neuropatia cukrzycowa	0 (0,0)	234	Niska	

---

#### **6.14.3.4 Zaburzenia psychiczne**

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 24 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 111.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Depresja	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 2</i>		0 (0,0)	330	0 (0,0)	327	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Próba samobójcza	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zaburzenia myślenia	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Niepokój	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Myśli samobójcze	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W czasie 52 tygodni w badaniu *PALACE 1* u chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh nie odnotowano żadnego przypadku depresji, próby samobójczej i zaburzeń myślenia. W badaniu *PALACE 2* depresja wystąpiła jedynie u 0,4% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh, zaś występowania niepokoju nie odnotowano u żadnego chorego. W badaniu *PALACE 3* u żadnego chorego stosującego APR nie raportowano pojawienia się myśli samobójczych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 112.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Depresja	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Depresja	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Próba samobójcza	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zaburzenia myślenia	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Niepokój	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Myśli samobójcze	0 (0,0)	242	Niska	

**6.14.3.5 Zaburzenia ucha**

W czasie 24 tygodni ciężkie zawroty głowy nie wystąpiły nie żadnego chorego w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *PALACE 2*. W związku z powyższym nie odnotowano istotnej statycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zawrotów głowy.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 113.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna

W badaniu *PALACE 2* wśród chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh od chwili rozpoczęcia badania, w czasie 52 tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku zawrotów głowy.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 114.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )	0 (0,0)	234	Niska	Krytyczna

### 6.14.3.6 Zaburzenia serca

W badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE* w czasie 24 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh a grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia serca.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 115.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
PALACE 1 (NCT01172938)	Migotanie przedsionków	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	Krytyczna
PALACE 3 (NCT01212770)		1 (0,6)	167	0 (0,0)	168	7,43 (0,15; 374,63)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3		2 (0,6)	335	0 (0,0)	336	7,41 (0,46; 118,49)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Dusznicza bolesna	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Dysfunkcja lewej komory serca	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Choroba wieńcowa	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)		0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		0 (0,0)	497	0 (0,0)	495	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zespół chorego węzła zatokowego	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Kołatanie serca	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W czasie 52 tygodni leczenia wśród chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE* częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia serca nie przekraczała 0,4%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 116.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Migotanie przedsionków	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Dusznicza bolesna	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Dysfunkcja lewej komory serca	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Choroba wieńcowa	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zawał mięśnia sercowego	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zespół chorego węzła zatokowego	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Kołatanie serca	0 (0,0)	234	Niska	

### 6.14.3.7 Zaburzenia naczyniowe

W badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE* w czasie 24 tygodni leczenia istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh a grupą PLC +/- LMPCh nie odnotowano dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych

---

rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia naczyniowe. Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 117.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
PALACE 1 (NCT01172938)	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	Krytyczna
PALACE 2 (NCT01212757)		0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 2		1 (0,3)	330	0 (0,0)	327	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Niedociśnienie	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Przełom nadciśnieniowy	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)		0 (0,0)	167	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3		0 (0,0)	335	2 (0,6)	336	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Nadciśnieniowa choroba serca	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Nadciśnienie tętnicze	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Zakrzepica tętnicza kończyn	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	0 (0,0)	327	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Tętniak wewnątrzczaszkowy	1 (0,6)	167	0 (0,0)	168	7,43 (0,15; 374,63)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	

W badaniach *PALACE 1-3* w czasie 52 tygodni leczenia wśród chorych stosujących od chwili rozpoczęcia badania APR w dawce 30 mg +/- LMPCh częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia naczyniowe nie przekraczała 0,4%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 118.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Niedociśnienie	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Przełom nadciśnieniowy	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nadciśnieniowa choroba serca	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nadciśnienie tętnicze	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Zakrzepica tętnicza kończyn	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	

#### **6.14.3.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

W badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2* w czasie 24 tygodni leczenia zarówno u chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh, jak i u chorych w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego wysięku i ciężkiej astmy.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



**Tabela 119.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Wysiłek	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Astma	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* w czasie 52 tygodni nie odnotowano występowania wysięku u żadnego chorego stosującego od chwili rozpoczęcia badania APR w dawce 30 mg +/- LMPCh. Astma wystąpiła jedynie u 1 chorego stosującego APR w dawce 30 mg +/- LMPCh biorącego udział w badaniu *PALACE 2*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 120.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Wysięk	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Astma	1 (0,4)	234	Niska	

**6.14.3.9 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych nie odnotowano w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 121.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Kamica żółciowa	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,01 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		1 (0,6)	167	1 (0,6)	168	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	335	1 (0,3)	336	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* w czasie 52 tygodni poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane rozpatrywane w ramach kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych nie występowały wśród chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh częściej niż u 0,4%. Jedyne zdarzenie raportowane w ramach analizowanej kategorii w badaniu *PALACE 3* tj. kamica żółciowa, wystąpiło jedynie u 0,4% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 122.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Kamica żółciowa	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Kamica żółciowa	1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie dróg żółciowych	1 (0,4)	245	Niska	

#### **6.14.3.10 Zaburzenia żołądka i jelit**

W czasie 24 tygodni w badaniach *PALACE 1-3* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 123.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
PALACE 1 (NCT01172938)	Nudności	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	Krytyczna
PALACE 1 (NCT01172938)	Wymioty	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Biegunka	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 1 (NCT01172938)	Krwotok żołądkowo-jelitowy	0 (0,0)	168	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 2 (NCT01212757)	Nieżyt żołądka	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Ostre zapalenie trzustki	0 (0,0)	167	2 (1,2)	168	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
PALACE 3 (NCT01212770)	Polip okrężnicy	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Ciężkie nudności oraz wymioty wystąpiły w czasie 52 tygodni jedynie u 0,4% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane oceniane w czasie 52 tygodni leczenia w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit nie wystąpiły u żadnego chorego otrzymującego APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniach *PALACE 1-3*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 124.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Nudności	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Wymioty	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Biegunka	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Krwotok żołądkowo-jelitowy	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nieżyt żołądka	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Ostre zapalenie trzustki	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Polip okrężnicy	0 (0,0)	242	Niska	

#### 6.14.3.11 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu *PALACE 1* w czasie 24 tygodni zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków ciężkiego zmniejszenia łaknienia.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 125.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna

Ciężkie zmniejszenie łaknienia w czasie 52 tygodni odnotowano jedynie u 0,4% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 126.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zmniejszenie łaknienia	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna

#### **6.14.3.12 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

W czasie 24 tygodni w badaniach *PALACE 1-3* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 127.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Łuszczycyca	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nadmierna potliwość	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Obrzęk naczynioruchowy	0 (0,0)	167	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Pokrzywka	0 (0,0)	167	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	



Żadne ze zdarzeń ocenianych w ramach kategorii ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej nie wystąpiły w czasie 52 tygodni u chorych w badaniu *PALACE 1-3* stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 128.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Łuszczyca	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nadmierna potliwość	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Obrzęk naczynioruchowy	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Pokrzywka	0 (0,0)	242	Niska	

#### **6.14.3.13 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Żadne ze zdarzeń ocenianych w ramach kategorii ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej nie wystąpiły w czasie 24 tygodni u chorych w badaniu *PALACE 1-3* stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 129.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zapalenie stawów	1 (0,6)	168	0 (0,0)	168	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	335	0 (0,0)	336	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Zaburzenia dysku międzykręgowego	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Wysunięcie dysku międzykręgowego	0 (0,0)	162	1 (0,6)	159	0,13 (0,003; 6,69)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	1 (0,3)	327	0,13 (0,003; 6,69)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Artropatia łuszczycowa	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		1 (0,6)	167	2 (1,2)	168	0,50 (0,04; 5,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	329	2 (0,6)	327	0,50 (0,04; 5,57)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Deformacja stopy	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zapalenie torebki stawowej	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

Ciężkie zdarzenia niepożądane rozpatrywane w ramach kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej wystąpiły w czasie 52 tygodni u chorych w badaniu *PALACE 1-3* stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh nie częściej niż u 0,4% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 130.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie stawów	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Zapalenie kości i stawów	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Zaburzenia dysku międzykręgowego	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Wysunięcie dysku międzykręgowego	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Artropatia łuszczycowa	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		1 (0,4)	242	Średnia	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Deformacja stopy	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zapalenie torebki stawowej	1 (0,4)	242	Niska	

#### 6.14.3.14 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu *PALACE 2* w czasie 24 tygodni zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków wystąpienia kamieni nerkowych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 131.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Kamienie nerkowe	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna

Kamienie nerkowe w czasie 52 tygodni wystąpiły u 0,4% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 2*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 132.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Kamienie nerkowe	1 (0,4)	234	Niska	Krytyczna

### 6.14.3.15 Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W czasie 24 tygodni w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu rozrodczego i piersi.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 133.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Torbiel przydatków macicy	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Łagodny przerost prostaty	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Endometrioza	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Krwotoki miesięczkowe	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Torbiel jajnika	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	

W czasie 52 tygodni łagodny przerost prostaty odnotowano u 0,4% chorych w badaniu *PALACE 1*. Podobnie w badaniu *PALACE 2* krwotoki miesięczkowe odnotowano u 0,4% chorych stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane oceniane w ramach kategorii zaburzenia układu rozrodczego i piersi nie wystąpiły u żadnego chorego w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 134.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Torbiel przydatków macicy	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Łagodny przerost prostaty	1 (0,4)	245	Niska	
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Endometrioza	0 (0,0)	245	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Krwotoki miesięczkowe	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Torbiel jajnika	0 (0,0)	234	Niska	

#### 6.14.3.16 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W czasie 24 tygodni w badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 2* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 135.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Niewydolność wielonarządowa	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Gorączka	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Ból w klatce piersiowej (nie pochodzący od serca)	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	



W badaniu *PALACE 3* w czasie 52 tygodni ciężki ból w klatce piersiowej odnotowano u 0,4% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh. Ciężka niewydolność wielonarządowa i ciężka gorączka nie wystąpiły u żadnego chorego w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 2*.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 136.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Niewydolność wielonarządowa	0 (0,0)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Gorączka	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Ból w klatce piersiowej (niepochodzący od serca)	1 (0,4)	242	Niska	

### 6.14.3.17 Zaburzenia genetyczne

W badaniu *PALACE 3* w czasie 24 tygodni zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków ciężkiego zniekształcenia naczyń tętniczo-żylnych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 137.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń genetycznych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zniekształcenie naczyń tętniczo-żylnych	0 (0,0)	167	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna

W badaniu *PALACE 3* w czasie 52 tygodni zarówno w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh nie odnotowano przypadków ciężkiego zniekształcenia naczyń tętniczo-żylnych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 138.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń genetycznych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Zniekształcenie naczyń tętniczo-żylnych	0 (0,0)	242	Niska	Krytyczna

#### **6.14.3.18 Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne**

W czasie 24 tygodni w badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 2* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla częstości występowania żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 139.**  
**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (NCT01172938)</i>	Przemieszczenie stawu	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Uraz ścięgna	1 (0,6)	162	0 (0,0)	159	7,25 (0,14; 365,61)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Uraz kończyny	0 (0,0)	162	1 (0,6)	159	0,13 (0,003; 6,69)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Złamanie kostki	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		0 (0,0)	167	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	1 (0,3)	327	0,14 (0,00; 6,86)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Kontuzja	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>		1 (0,6)	167	0 (0,0)	168	7,43 (0,15; 374,63)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>Metaanaliza badań PALACE 2 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	329	0	327	7,43 (0,15; 374,63)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Przemieszczenie kręgu	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Uraz głowy	0 (0,0)	162	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Uraz kręgow szyjnych	1 (0,6)	167	0 (0,0)	168	7,43 (0,15; 374,63)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	Średnia	
<i>PALACE 3 (NCT01212770)</i>	Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)	167	1 (0,6)	168	0,14 (0,003; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Średnia	

W badaniach *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 2* żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii urazu, zatrucia i powikłania proceduralne nie wystąpiło w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh częściej niż u 0,4% chorych. Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 140.**

**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (NCT01172938)	Przemieszczenie stawu	1 (0,4)	245	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Uraz ścięgna	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Uraz kończyny	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Złamanie kostki	1 (0,4)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		0 (0,0)	242	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Kontuzja	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)		1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Przemieszczenie kręgu	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Uraz głowy	0 (0,0)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Uraz kręgów szyjnych	1 (0,4)	242	Niska	
<i>PALACE 3</i> (NCT01212770)	Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)	242	Niska	

## 6.14.4 Zdarzenia niepożądane

### 6.14.4.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, iż w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych niż w grupie kontrolnej. Znamienne statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania pozostałych zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze w badaniach *PALACE 1-3* nie odnotowano. Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 141.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
		n (%)	N	n (%)	N							
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Infekcje górnych dróg oddechowych	7 (4,2)	168	6 (3,6)	168	1,17 (0,39; 3,57)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE	Wysoka	Krytyczna	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		11 (6,8)	162	6 (3,8)	159	1,86 (0,67; 5,15)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE	Średnia		
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		12 (7,2)	167	3 (1,8)	168	4,26 (1,18; 15,38)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK	Wysoka		
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		30 (6,0)	497	15 (3,0)	495	2,05 (1,09; 3,86)	0,03 (0,004; 0,06)	33 (16; 250)	TAK	Średnia		
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Zapalenie nosogardzieli	8 (4,8)	168	5 (3,0)	168	1,63 (0,52; 5,09)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE	Wysoka		
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		8 (4,9)	162	6 (3,8)	159	1,32 (0,45; 3,91)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	Średnia		
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		4 (2,4)	167	2 (1,2)	168	2,04 (0,37; 11,27)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	Wysoka		
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		20 (4,0)	497	13 (2,6)	495	1,55 (0,76; 3,16)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	Średnia		
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka		

Infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli wystąpiły w badaniach *PALACE 1-3* nie częściej niż u około 9% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh. Gruźlica (nowozdiagnozowanej lub wznowy) nie odnotowano w badaniu *PALACE 1* i *PALACE 3* u żadnego chorego w czasie 52 tygodni leczenia

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 142.**

**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (5,7)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		22 (9,4)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		20 (8,3)	242	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Zapalenie nosogardzieli	16 (6,5)	245	Średnia	
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		10 (4,3)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		10 (4,1)	242	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Gruźlica (nowozdiagnozowana lub wznowa)	0 (0,0)	245	Średnia	
<i>PALACE 2</i> (Cutolo 2013)		0 (0,0)	b/d	Niska	

W czasie od 52 do 104 tygodnia infekcja górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardzieli wystąpiły u odpowiednio 5% i 7% chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1*. Nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy dla tego okresu obserwacji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 143.**

**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Maese 2014)	Infekcja górnych dróg oddechowych	8 (4,7)	171	Niska	Krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Zapalenie nosogardzieli	12 (7,0)	171	Niska	
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Gruźlica (nowozdiagnozowana lub wznowa)	0 (0,0)	171	Niska	

#### 6.14.4.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *PALACE 1* w czasie 24 tygodni zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków chłoniaka.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe

**Tabela 144.**

**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyniku w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Chłoniak	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Wysoka	Krytyczna

#### 6.14.4.3 Zaburzenia układu nerwowego

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, iż w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej występował ból głowy niż w grupie kontrolnej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 145.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Ból głowy	18 (10,7)	168	8 (4,8)	168	2,40 (1,01; 5,68)	0,06 (0,003; 0,12)	16 (8; 333)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		18 (11,1)	162	7 (4,4)	159	2,71 (1,10; 6,69)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		20 (12,0)	167	8 (4,8)	168	2,72 (1,16; 6,37)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		56 (11,3)	497	23 (4,6)	495	2,61 (1,58; 4,31)	0,07 (0,03; 0,10)	14 (10; 33)	TAK	Średnia	

W badaniach *PALACE 1-3* ból głowy w czasie 52 tygodni leczenia wystąpił w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh u odpowiednio 10, 9 i 11% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 146.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Ból głowy	24 (9,8)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)		22 (9,4)	234	Niska	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)		26 (10,7)	242	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* ból głowy w czasie od 52 do 104 tygodni leczenia wystąpił w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh u około 5% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 147.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Maese 2014)	Ból głowy	8 (4,7)	171	Niska	Krytyczna

#### 6.14.4.4 Zaburzenia naczyniowe

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zaburzeń naczyniowych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 148.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Zapalenie naczyń	0 (0,0)	168	0 (0,0)	168	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>	Nadciśnienie tętnicze	5 (3,1)	162	7 (4,4)	159	0,69 (0,21; 2,23)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE	Średnia	

W badaniu *PALACE 2* nadciśnienie tętnicze w czasie 52 tygodni leczenia wystąpiło w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh u około 6% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 149.**

**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 2</i> (NCT01212757)	Nadciśnienie tętnicze	13 (5,6)	234	Niska	Krytyczna

#### **6.14.4.5 Zaburzenia żołądka i jelit**

Wyniki metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazują, iż w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej występowała biegunka i nudności niż w grupie kontrolnej. Również wymioty w badaniu *PALACE 3* wystąpiły znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Istotnych różnic pomiędzy grupami nie odnotowano w przypadku częstości występowania redukcji masy ciała w badaniu *PALACE 1*.

W grupie chorych poddanych terapii apremilastem, biegunka i nudności stwierdzano najczęściej w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia. W większości przypadków występowały z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i ustępowały w czasie 30 dni od pojawienia się. Chorzy kontynuowali terapię bez stosowania dodatkowych interwencji medycznych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 150.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Biegunka	32 (19,0)	168	4 (2,4)	168	9,65 (3,33; 27,96)	0,17 (0,10; 0,23)	5 (4; 10)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		24 (14,8)	162	8 (5,0)	159	3,28 (1,43; 7,55)	0,10 (0,03; 0,16)	10 (6; 33)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		26 (15,6)	167	3 (1,8)	168	10,14 (3,01; 34,22)	0,14 (0,08; 0,20)	7 (5; 12)	TAK	Średnia	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		82 (16,5)	497	15 (3,0)	495	6,28 (3,57; 11,06)	0,13 (0,10; 0,17)	7 (5; 10)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Nudności	31 (18,5)	168	11 (6,5)	168	3,23 (1,56; 6,67)	0,12 (0,05; 0,19)	8 (5; 20)	TAK	Wysoka	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		26 (16,0)	162	3 (1,9)	159	9,94 (2,94; 33,57)	0,14 (0,08; 0,20)	7 (5; 12)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		23 (13,8)	167	9 (5,4)	168	2,82 (1,26; 6,30)	0,08 (0,02; 0,15)	12 (6; 50)	TAK	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1-3</i>		80 (16,1)	497	23 (4,6)	495	3,95 (2,44; 6,41)	0,11 (0,08; 0,15)	9 (6; 12)	TAK	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	Wymioty	8 (4,8)	167	1 (0,6)	168	8,40 (1,04; 67,95)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK	Wysoka	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyniku w w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Redukcja masy ciała	3 (1,8)	168	0 (0,0)	168	7,48 (0,77; 72,38)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	Wysoka	

W grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 52 tygodni biegunka wystąpiła w badaniach *PALACE 1-3* u odpowiednio 19, 14 i 14% chorych. Redukcję masy ciała odnotowano zaś w badaniu *PALACE 1* i *PALACE 3* u odpowiednio 17, i 16% chorych. Pozostałe zdarzenia rozpatrywane w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit występowały w analizowanych badaniach nie częściej niż u 15% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 151.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Biegunka	47 (19,2)	245	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		32 (13,7)	234	Niska	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		33 (13,6)	242	Średnia	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Nudności	35 (14,3)	245	Średnia	
<i>PALACE 2 (NCT01212757)</i>		32 (13,7)	234	Niska	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		36 (14,9)	242	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	Wymioty	12 (5,0)	242	Średnia	
<i>PALACE 1(Kavanaugh 2015)</i>	Redukcja masy ciała	5 (2,0)	245	Średnia	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Redukcja masy ciała >5%	42 (17,1)	245	Średnia	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		38 (16,0)	237	Średnia	

W badaniu *PALACE 1* po 24 tygodniach leczenia w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę masy ciała niż w grupie kontrolnej.

Po 24 tygodniach leczenia nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą APR w dawce 30 mg +/- LMPCh i grupą PLC +/- LMPCh dla średniej zmiany masy ciała.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 152.**  
**Zmiana masy ciała – działania niepożądane po 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		MD (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	-0,97 (2,8)	168	0,19 (2,6)	167	-1,16 (-1,74; -0,58)	TAK	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>	-1,2 (b/d)	b/d	-0,05 (b/d)	b/d	-1,15 (b/d)	Nieemożliwe do określenia	Wysoka	



W badaniu *PALACE 1* po 52 tygodniach leczenia w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh średnia redukcja masy ciała wynosiła 1,79 kg.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 153.**  
**Redukcja masy ciała po 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Średnia (SD) [kg]	N		
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Redukcja masy ciała	-1,79 (b/d)	245	Średnia	Krytyczna

W czasie od 52 do 104 tygodni częstość występowania biegunki i nudności u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w badaniu *PALACE 1* wynosiła odpowiednio 1,8% i 0,6%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 154.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit od 52 do 104 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Biegunka	3 (1,8)	171	Niska	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Maese 2014)</i>	Nudności	1 (0,6)	171	Niska	

#### 6.14.4.6 Badania laboratoryjne

W badaniu *PALACE 1-3* w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej występowało stężenie kreatyniny powyżej GGN niż w grupie kontrolnej. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych nie odnotowano w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* istotnych statystycznie różnic między grupą kontrolną i badaną.

W badaniu *PALACE 1* (publikacja *Kavanaugh 2014*) podano dodatkowo informację, że istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały z niską częstością (porównywalną do placebo) oraz same ustępowały. Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 155.**

**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 24 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	ALAT > GGN [U/l]	12 (7,7)	155	20 (13,3)	150	0,55 (0,26; 1,16)	-0,06 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	Krytyczna
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	ALAT>150 [U/l]	2 (1,2)	168	0 (0,0)	167	7,39 (0,46; 118,63)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		2 (1,2)	164	0 (0,0)	167	7,57 (0,47; 121,58)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		4 (1,2)	332	0 (0,0)	334	7,48 (1,05; 53,26)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>		Kreatynina > GGN [μmol/l]	10 (6,3)	158	3 (1,9)	159	3,51 (0,95; 13,02)	0,04 (0,001; 0,09)	25 (11, 1000)	TAK	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Kreatynina (M>156, K>126) [μmol/l]	0 (0,0)	168	0 (0,0)	167	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		0 (0,0)	164	1 (0,6)	167	0,14 (0,003; 6,95)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	332	1 (0,3)	334	0,14 (0,00; 6,95)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>		Leukocyty < DGN [10 <sup>9</sup> /l]	2 (1,3)	159	1 (0,6)	155	1,96 (0,18; 21,86)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Leukocyty <2,0 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	168	0 (0,0)	167	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		1 (0,6)	161	0 (0,0)	165	7,57 (0,15; 381,87)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	329	0 (0,0)	332	7,57 (0,15; 381,87)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Neutrofile < DGN [10 <sup>9</sup> /l]	5 (3,3)	151	2 (1,4)	146	2,47 (0,47; 12,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Neutrofile < 0,75 (10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	168	0 (0,0)	167	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		0 (0,0)	161	1 (0,6)	164	0,14 (0,003; 6,95)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	1 (0,8)	331	0,14 (0,00; 6,95)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Płytki krwi < DGN (10 <sup>9</sup> /l]	1 (0,7)	151	0 (0,0)	146	7,15 (0,14; 360,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Płytki krwi <75 (10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	168	0 (0,0)	166	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		0 (0,0)	161	0 (0,0)	165	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		PLC +/- LMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N	n (%)	N						
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		0 (0,0)	329	0 (0,0)	331	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i>	Hemoglobina < górnej granicy normy (g/dl]	14 (9,2)	153	8 (5,4)	148	1,76 (0,72; 4,33)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 1 (Kavanaugh 2015)</i>	Hemoglobina (M – redukcja >2,0 i wartość <10,5; K-redukcja >2,0 i wartość < 10,0) (g/dl]	1 (0,6)	168	0 (0,0)	167	7,35 (0,15; 370,18)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>PALACE 3 (Edwards 2016)</i>		0 (0,0)	161	0 (0,0)	165	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	
<i>Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3</i>		1 (0,3)	329	0 (0,0)	332	7,35 (0,15; 370,18)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	Wysoka	

W badaniu *PALACE 1* stężenie ALAT powyżej GGN i stężenie hemoglobiny poniżej DGN odnotowano w czasie 52 tygodni leczenia w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh u odpowiednio 13 i 12 % chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane rozpatrywane w ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych występowały w czasie 52 tygodni w badaniach *PALACE 1* i *PALACE 3* nie częściej niż u 7% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 156.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	ALAT > GGN [U/l]	28 (12,6)	222	Średnia	Krytyczna
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	ALAT >150 [U/l]	2 (0,8)	238	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Kreatynina > GGN [μmol/l]	16 (7,0)	228	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Kreatynina (M>156, K>126) [μmol/l]	0 (0,0)	238	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Leukocyty < DGN [10 <sup>9</sup> /l]	6 (2,6)	232	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Neutrofile < DGN [10 <sup>9</sup> /l]	8 (3,6)	221	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Płytki krwi DGN [10 <sup>9</sup> /l]	1 (0,5)	221	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Hemoglobina < DGN [10 <sup>9</sup> /l]	26 (11,6)	224	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	ALAT >150 [U/l]	2 (0,8)	245	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Kreatynina (M>156, K>126) [μmol/l]	0 (0,0)	245	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Hemoglobina (M – redukcja >2,0 i wartość <10,5; K-redukcja >2,0 i wartość < 10,0) [g/dl]	2 (0,8)	245	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Hemoglobina (M – redukcja >2,0 i wartość <10,5; K-redukcja >2,0 i wartość < 10,0) [g/dl]	3 (1,3)	236	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Leukocyty <2,0 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	245	Średnia	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	APR +/- LMPCh		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		n (%)	N		
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Leukocyty <2,0 [10 <sup>9</sup> /l]	2 (0,8)	238	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Neutrofile < 0,75 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	245	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Neutrofile < 0,75 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	238	Średnia	
<i>PALACE 1</i> (Kavanaugh 2015)	Płytki krwi <75 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	245	Średnia	
<i>PALACE 3</i> (Edwards 2016)	Płytki krwi <75 [10 <sup>9</sup> /l]	0 (0,0)	238	Średnia	













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

## 6.15.5 HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC

### 6.15.5.1 Chorzy z odpowiedzią PsARC

Tabela 165.  
Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC dane zastosowane w modelu (FE)

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

### 6.15.5.2 Chorzy bez odpowiedzi PsARC

Tabela 166.  
Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC – dane zastosowane w modelu (FE)

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





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

## 6.17 Wyniki metaanalizy sieciowej – ocena skuteczności

Przeprowadzono obliczenia mające na celu dostarczenie danych dla apremilastu oraz poszczególnych leków biologicznych względem placebo.

Uzyskane wyniki zostaną wykorzystane w analizie ekonomicznej do modelowania efektu zdrowotnego. Na ich podstawie najprawdopodobniej możliwa będzie odpowiedź na pytanie o zasadność włączenia apremilastu do aktualnie funkcjonującej w praktyce klinicznej ścieżki terapeutycznej. W porównaniu ścieżek leki biologiczne nie są w niniejszej analizie rozpatrywane jako komparatory dla apremilastu, jednak w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie minimalnych wymagań przedstawiono również interpretację uzyskanych wyników dla takiego porównania.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono uzyskane w rezultacie przeprowadzonych obliczeń wyniki względne, uszeregowane od najmniejszego do największego efektu zdrowotnego.

### 6.17.1 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

#### 6.17.1.1 ACR20

Wyniki NMA wskazują, że najwyższą skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ACR20 względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 50 mg.

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach sieci znajduje się w poniższej tabeli.





### 6.17.1.3 ACR70

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR70 wskazują, że najwyższą skutecznością względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg, golimumab w dawce 50 mg oraz etanercept w dawce 25 mg (stosowany 2x na tydzień).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 173.**  
**Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR70**



### 6.17.2 Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

Wyniki NMA wskazują na najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC u chorych leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz infliksymabem w dawce 5 mg/kg.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 174.**  
**Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC**



### 6.17.3.3 PASI-75

Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 odnotowano dla infliksymabu (5mg/kg) oraz golimumabu (100 mg).

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach NMA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 176.**  
**Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75**

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

### 6.17.3.4 PASI-90

Infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab stosowany w dawce 100 mg okazały się najbardziej skuteczne spośród analizowanych leków w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PASI-90.

Zestawienie danych względem placebo przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 177.**  
**Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-90**

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

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

### 6.17.4 HAQ-DI

Największą poprawę w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali HAQ-DI odnotowano dla infliksymabu oraz etanerceptu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 178.**  
**Całkowita zmiana wyniku w skali 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]

## 6.17.6 HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC

Analiza dotycząca HAQ-DI została ponadto przeprowadzona w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC.

### 6.17.6.1 Chorzy z odpowiedzią PsARC

W grupie chorych, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 179.**  
**Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC**



### 6.17.6.2 Chorzy bez odpowiedzi PsARC

W grupie chorych, u których nie twierdzono wystąpienia odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano również u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 180.**  
**Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC**



## 6.18 Wyniki metaanalizy sieciowej – ocena bezpieczeństwa

W porównaniu ścieżek leki biologiczne nie są w niniejszej analizie rozpatrywane jako komparatory dla apremilastu, jednak w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przedstawiono również interpretację uzyskanych wyników dla takiego porównania.

Należy podkreślić, iż w badaniu *GO-REVEAL* dotyczącym porównania GOL względem PLC nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa, które mogłyby zostać wykorzystane w metaanalizie sieciowej.<sup>24</sup>

W poniższych podrozdziałach przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków.

### 6.18.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano kolejno w przypadku ADA oraz ETA.

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach sieci znajduje się w poniższej tabeli.

<sup>24</sup> około połowa chorych przyjmujących PLC w 16 tygodniu rozpoczęła terapię GOL, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla pełnego okresu obserwacji, tj. 24 tygodni.

**Tabela 181.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (model FE)**



## 6.18.2 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

### 6.18.2.1 Biegunka

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki odnotowano w przypadku ADA w dawce 40 mg.

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach sieci znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 182.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki (model FE)**



### 6.18.2.2 Ból głowy

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy odnotowano w przypadku ADA.

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach sieci znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 183.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy (model FE)**

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

### 6.18.2.3 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych odnotowano w przypadku ADA stosowanego w dawce 30 mg BID.

Szczegółowe zestawienie wyników dla wszystkich leków analizowanych w ramach sieci znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 184.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych (model FE)**

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



## 6.20 Zestawienie profili bezpieczeństwa apremilastu i leków biologicznych na podstawie ChPL

Zestawienie profili bezpieczeństwa apremilastu i leków biologicznych na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych wskazuje, że w ramach badań klinicznych u chorych stosujących apremilast odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych niż w przypadku leków biologicznych.

Należy zauważyć, że u chorych stosujących leki biologiczne wystąpiły m.in. następujące nowotwory: wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy, rak skóry, białaczka czy rak z komórek Merckela. Tymczasem **u chorych otrzymujących apremilast nie odnotowano żadnego zdarzenia w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone** (w tym torbiele i polipy). Podobnie **zaburzenia krwi i układu chłonnego** np. leukopenia, neutropenia, małopłytkowość czy niedokrwistość **odnotowano jedynie u chorych stosujących leki biologiczne**.

W przypadku zaburzeń układu immunologicznego wśród chorych stosujących APR **odnotowano jedynie występującą niezbyt często nadwrażliwość**. Wśród chorych otrzymujących leki biologiczne występowały zaś reakcje alergiczne, zapalenie naczyń czy reakcje anafilaktyczne.

W ramach kategorii zaburzenia układu nerwowego u chorych otrzymujących leki biologiczne zgłaszano m.in. parestezje, neuropatię, choroby demielinizacyjne czy drgawki. Jednocześnie w przypadku chorych stosujących APR w *ChPL produktu leczniczego Otezla<sup>®</sup>* wymieniono **jedynie migrenę, napięciowy ból głowy i ból głowy**.

Zaburzenia oka (np. zapalenie spojówek, zapalenie oka, zaburzenia widzenia), zaburzenia ucha i błędnika (np. zawroty głowy, szумы uszne), zaburzenia serca (m.in. tachykardia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca), zaburzenia naczyniowe (np. nadciśnienie, krwiaki, zakrzepica), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (tj. zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby), zaburzenia nerek i dróg moczowych (np. zaburzenia czynności nerek, krwimocz, odmiedniczkowe zapalenie nerek), zaburzenia układu rozrodczego i piersi oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (np. zaburzenia gojenia, złamania) **odnotowano jedynie u chorych stosujących leki biologiczne**. Wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania u chorych

otrzymujących APR występowało jedynie zmęczenie, podczas gdy **wśród chorych stosujących leki biologiczne bardzo często występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w tym rumień, zasinienie, krwawienie.**

Wśród zaburzeń skóry odnotowano niezbyt częste występowanie wysypki wśród chorych stosujących APR. **W przypadku leków biologicznych wykazano pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy** (często lub niezbyt często zależnie od stosowanego leku biologicznego), wysypkę czy świąd.

Należy także zauważyć, że w przypadku apremilastu w *ChPL Otezla<sup>®</sup>* jako przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii wskazano jedynie nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciążę. W rozdziale „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności” dotyczące stosowania apremilastu podkreślono, że chorzy z rzadkim dziedzicznym zespołem nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni zażywać tego produktu leczniczego, u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka produktu Otezla<sup>®</sup> powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, w przypadku chorych, u których na początku leczenia występuje niedowaga należy regularnie monitorować masę ciała, a w przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała chorzy powinni zostać zbadani przez lekarza i należy rozważyć przerwanie leczenia.

Tymczasem w przypadku leków biologicznych, jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii w odpowiednich ChPL wymieniono:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne;
- ⊗ umiarkowaną i ciężką niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

W rozdziałach „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” dla leków biologicznych wskazano m.in. że:

- ⊗ chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. U chorych otrzymujących produkt Humira<sup>®</sup> zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie

*Pneumocystis*. U chorych otrzymujących produkt Humira® informowano także o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionellozy u chorych leczonych produktem Enbrel®. Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u chorych przyjmujących produkt Simponi®. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa;

- ⊗ u chorych, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira® lub Enbrel® wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- ⊗ po wprowadzeniu produktu leczniczego Remicade® na rynek obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- ⊗ stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo;
- ⊗ informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira®. Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel®. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę;
- ⊗ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel®, Humira® czy Remicade®) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Po wprowadzeniu produktu Humira® do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T- komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem;

- ⊗ w rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF;
- ⊗ leczenie produktem Humira<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup> czy Remicade<sup>®</sup> może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia na rozwój chorób autoimmunologicznych;
- ⊗ po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób przyjmujących Enbrel<sup>®</sup> obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie.

Podsumowując, stosowanie leków biologicznych obarczone jest ryzykiem wystąpienia znacznie większej liczby zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zakażeń, nowotworów, zaburzeń krwi, reakcji alergicznych czy zaburzeń naczyniowych) niż w przypadku apremilastu.

Tabela 185.

**Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych apremilastem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem w ramach badań klinicznych**

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
<b>Bardzo często</b>	-	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i> )	zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtań oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
<b>Często</b>	<b>zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia w obrębie nosogardzieli*</b>	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pępka), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze,	-	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (na przykład zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (na przykład grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
		zakażenia stawów			
Niezbyt często	-	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków <sup>^</sup> )	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)	posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Rzadko	-	-	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella)	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze, (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza), oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (na przykład inwazyjne zakażenia grzybicze (histoplazmoza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza), bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Częstość nieznaną	-	-	listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	zakażenie przełomowe po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**	-

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
<b>Często</b>	-	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	-	-	-
<b>Niezbyt często</b>	-	chłoniak <sup>#</sup> , nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak <sup>#</sup>	nieczerniakowy rak skóry	-	nowotwory (na przykład rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
<b>Rzadko</b>	-	Białaczka <sup>^</sup>	chłoniak, czerniak	chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	chłoniak, białaczka, czerniak
<b>Częstość nieznana</b>	-	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy <sup>^</sup> , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry <sup>^</sup> )	białaczka, rak z komórek Merkla	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla	rak z komórek Merkla <sup>***</sup> , wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy <sup>***</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
<b>Bardzo często</b>	-	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-
<b>Często</b>	-	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	-	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów	niedokrwistość

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
				chłonnych.	
Niezbyt często	-	samoistna plamica małopłytkowa	trombocytopenia	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia
Rzadko	-	pancytopenia	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.	niedokrwistość aplastyczna
Bardzo rzadko	-	-	niedokrwistość aplastyczna	-	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Często	-	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
Niezbyt często	<b>nadwrażliwość</b>	sarkoidoza <sup>^</sup> , zapalenie naczyń	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną.	-
Rzadko	-	anafilaksja <sup>^</sup>	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń



	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
					(uogólnione), sarkoidoza
Częstość nieznaną	-	-	zespół aktywacji makrofagów, nasilenie objawów zapalenia skóromięśniowego	-	-
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					
Niezbyt często	-	-	-	-	zaburzenia tarczycy (na przykład niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Bardzo często	-	zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-
Często	<b>zmniejszony apetyt</b>	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
Często	<b>bezsenna</b>	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenna	-	depresja, bezsenna.	depresja, bezsenna

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
Niezbyt często	-	-	-	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	-
Rzadko	-	-	-	Aapatia	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Bardzo często	-	bóle głowy	-	ból głowy	-
Często	<b>migrena*, napięciowy ból głowy*, ból głowy*</b>	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	zawroty głowy, bóle głowy, parestezja
Niezbyt często	-	udar mózgu <sup>^</sup> , drżenia mięśniowe, neuropatia	-	napad padaczkowy, neuropatia.	zaburzenia równowagi
Rzadko	-	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré <sup>^</sup> )	drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia	poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku
Bardzo	-	-	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych,	-	-

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
rzadko			w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wielogniskowa neuropatia ruchowa		
<b>Zaburzenia oka</b>					
Często	-	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka		zapalenie spojówek	
Niezbyt często	-	podwójne widzenie	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	zapalenie rogówki, obrzęk okołocodołowy, jęczmień	zaburzenia widzenia (na przykład niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)
Rzadko	-	-	-	wewnętrzne zapalenie oka	-
Częstość nieznaną	-	-	-	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
Często	-	zawroty głowy	-	-	-
Niezbyt często	-	głuchota, szumy uszne	-	-	-
<b>Zaburzenia serca</b>					

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
Często	-	tachykardia	-	tachykardia, kołatania serca	-
Niezbyt często	-	zawał mięśnia sercowego <sup>Δ</sup> , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	-	niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca
Rzadko	-	zatrzymanie akcji serca	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca	sinica, wysięk osierdziowy	zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)
Częstość nieznana	-	-	-	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Często	-	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	-	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie
Niezbyt często	-	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	-	niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.	zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry
Rzadko	-		-	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	objaw Raynauada
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Bardzo często	-	-	-	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-
Często	<b>kaszel</b>	astma, duszność, kaszel	-	zakażenia dolnych dróg	astma i powiązane objawy

	<b>Apremilast</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Infliksymab</b>	<b>Golimumab</b>
				oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	(na przykład świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli)
<b>Niezbyt często</b>	-	zator tętnicy płucnej <sup>^</sup> , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy <sup>^</sup>	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.	śródmiąższowa choroba płuc
<b>Rzadko</b>	-	zwłóknienie płuc	-	śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<b>Bardzo często</b>	<b>biegunka<sup>*</sup>, nudności<sup>*</sup></b>	bóle brzucha, nudności i wymioty	-	bóle brzucha, nudności	-
<b>Często</b>	<b>wymioty<sup>*</sup>, niestrawność, przyspieszone ruchy robaczkowe jelit, ból w górnej części brzucha<sup>*</sup>, refluks żołądkowo-przełykowy</b>	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	-	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (na przykład zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
<b>Niezbyt często</b>	-	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	-	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
<b>Rzadko</b>	-	perforacja jelita <sup>^</sup>	-		-

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
<b>Bardzo często</b>	-	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-
<b>Często</b>	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
<b>Niezbyt często</b>	-	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	-	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.	kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
<b>Rzadko</b>	-	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B <sup>Δ</sup> , autoimmunologiczne zapalenie wątroby <sup>Δ</sup>	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka	-
<b>Częstość nieznana</b>	-	niewydolność wątroby <sup>Δ</sup>	-	niewydolność wątroby	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<b>Bardzo często</b>	-	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-
<b>Często</b>	-	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp <sup>Δ</sup> ), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie <sup>Δ</sup> , świąd	świąd	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
Niezbyt często	wysypka	poty nocne, blizna	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)	wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	skórne zmiany pęcherzowe, łuszczycyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczycyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczycyca krostkowa), pokrzywka
Rzadko	-	rumień wielopostaciowy <sup>^</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>^</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>^</sup> , zapalenie naczyń skóry <sup>^</sup>	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność.	złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
Bardzo rzadko	-	-	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-
Częstość nieznaną	-	nasilenie objawów zapalenia skóromięśniowego	-	Nasilenie objawów zapalenia skóro-mięśniowego	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Bardzo często	-	bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-
Często	<b>ból pleców *</b>	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	-	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.	-
Niezbyt często	-	rabdomioliza, toczzeń rumieniowaty układowy	-	-	-
Rzadko	-	zespół toczniopodobny <sup>^</sup>	podostry skórny toczzeń rumieniowaty, toczzeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny	-	zespół toczniopodobny

	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Często	-	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	-	zakażenie układu moczowego	-
Niezbyt często	-	oddawanie moczu w nocy	-	odmiedniczkowe zapalenie nerek.	-
Rzadko	-	-	-	-	zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
Niezbyt często	-	zaburzenia erekcji	-	zapalenie pochwy	zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Bardzo często	-	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	reakcje związane z infuzją, ból	-
Często	<b>zmęczenie</b>	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka <sup>^</sup>	gorączka	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Niezbyt często	-	zapalenie	-	zaburzenia procesów gojenia.	-
Rzadko	-	-	-	zmiany ziarniniakowe	utrudnione gojenie



	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Golimumab
<b>Badania diagnostyczne</b>					
Często	-	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	-	-	-
Niezbyt często	<b>obniżona masa ciała</b>	-	-	dodatnie autoprzeciwciała	-
Rzadko	-	-	-	nieprawidłowy układ dopełniacza	--
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
Często	-	zaburzenia gojenia	-	-	złamania kości

\*przynajmniej jeden z tych objawów by zgłaszany, jako ciężki

\*\* w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG)

\*\*\* stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF, ale niestwierdzane w innych badaniach klinicznych z golimumabem

^w tym dane z doniesień spontanicznych

#w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

## 6.21 Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Otezla® uzyskane z okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (PSUR). Dane te dotyczyły zaburzeń występujących podczas stosowania analizowanego leku łącznie u chorych na łuszczycę i ŁZS. Zaburzenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W raporcie PSUR działania niepożądane zostały podzielone następująco: ciężkie/inne niż ciężkie (ang. *serious / not serious*) oraz okresowe i skumulowane (ang. *interval, cumulative*).

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

---

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

---

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

## 6.22 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla®;
- ⊗ FDA 2015;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

## **6.22.1 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

### **6.22.1.1 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności**

Chorzy z rzadkim dziedzicznym zespołem nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować apremilastu. U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę. W przypadku chorych, u których na początku leczenia występuje niedowaga należy regularnie monitorować masę ciała. W przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała chorzy powinni zostać zbadani przez lekarza i należy rozważyć przerwanie leczenia.

### **6.22.1.2 Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) objawy niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych III fazy dla apremilastu.

Zestawienie dotyczy działań niepożądanych dotyczących zarówno chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, jak również chorych na łuszczycę. W ChPL Otezla® nie przedstawiono danych rozdzielnie dla poszczególnych wskazań.

W III fazie badań klinicznych dla apremilastu najczęściej zgłaszano zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Objawy te miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. U 0,3% chorych biegunki oraz 0,3% nudności miały ciężki przebieg. Opisane objawy niepożądane występowały w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i zazwyczaj ustępowały w ciągu 4 tygodni. Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg

oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Ogólnie, większość objawów niepożądanych miało łagodny lub umiarkowany charakter. Objawy niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia podczas pierwszych 16 tygodni leczenia to biegunka (1,7%) oraz nudności (1,5%). Częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych była niska i nie dotyczyła w szczególności żadnego konkretnego układu lub narządu.

**Tabela 186.**

**Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych apremilastem w ramach badań klinicznych**

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenia w obrębie nosogardzieli*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena* Napięciowy ból głowy * Ból głowy*	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka* Nudności*	Bardzo często
	Wymioty* Niestrawność Przyspieszone ruchy robaczkowe jelit Ból w górnej części brzucha* Refluks żołądkowo-przetykowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców *	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Obniżona masa ciała	Niezbyt często

\*przynajmniej jeden z tych objawów był zgłaszany, jako ciężki



---

## Opis wybranych objawów niepożądanych

### Obniżona masa ciała

W czasie badań klinicznych masa ciała u chorych była sprawdzana rutynowo. Średnie zmniejszenie masy ciała u chorych leczonych 52 tygodnie wyniosło 1,99 kg. U 14,3% chorych obserwowano zmniejszenie masy ciała o 5-10%, podczas gdy w przypadku 5,7% chorych leczonych apremilastem obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. W przypadku 0,1% chorych leczonych apremilastem konieczne było przerwanie leczenia z powodu spadku masy ciała.

### Depresja

W czasie kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III u 1,2% (14/1184) chorych przyjmujących apremilast obserwowano depresję (w grupie placebo zdarzenie wystąpiło u 0,5% chorych). Żaden ze zgłoszonych przypadków depresji nie był ciężki ani nie doprowadził do przerwania badania.

## **6.22.2 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie opublikowanym na stronie FDA**

W dokumencie wydanym przez FDA w 2015 roku wskazano na ryzyko wystąpienia u chorych stosujących produkt leczniczy Otezla® depresji, zmniejszenia masy ciała oraz interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przy udziale cytochromu P450. W badaniach klinicznych oceniających APR u chorych na ŁZS, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ( $\geq 5\%$ ) należały: biegunka, nudności i ból głowy.

## **6.22.3 Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do stycznia 2016 roku. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

**Tabela 187.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych apremilastem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	145 (ponadto podano, że odnotowano 6 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	40 (ponadto podano, że odnotowano 5 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu immunologicznego	72 (ponadto podano, że odnotowano 2 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia endokrynologiczne	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia psychiczne	184 (ponadto podano, że odnotowano 11 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu nerwowego	<b>283 (ponadto podano, że odnotowano 9 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)</b>
Zaburzenia w obrębie oka	29
Zaburzenia ucha i błędnika	13
Zaburzenia serca	71 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia naczyniowe	33 (ponadto podano, że odnotowano 4 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	79 (ponadto podano, że odnotowano 5 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>463 (ponadto podano, że odnotowano 18 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	163 (ponadto podano, że odnotowano 9 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	146 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	33 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>206 (ponadto podano, że odnotowano 7 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)</b>
Badania diagnostyczne	127 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55 (ponadto podano, że odnotowano 4 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Uwarunkowania społeczne	7 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Procedury medyczne i chirurgiczne	2

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

## 7 Ograniczenia

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

- ⊗ populacja chorych uczestniczących w badaniach włączonych nie odpowiada w pełni populacji docelowej, jednak nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wnioski z niniejszej analizy;
- ⊗ większość wyników dla podgrupy chorych nie leczonych wcześniej lekami biologicznymi zostały przedstawione jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań *PALACE 1-3* – dane te uzyskano od Zamawiającego). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr  $I^2$  oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu *forest plot* (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- ⊗ przedstawione w analizie wyniki dla porównania APR vs PLC z badań *PALACE 1* i *PALACE 3* dla odpowiedzi ACR uwzględniają wyniki dla wszystkich chorych włączonych do badania (nie zaś jedynie dla chorych, u których nie wykazano wcześniejszego przerwania terapii (ang. *early escape*));
- ⊗ dla okresów obserwacji wynoszących 52 i 104 tygodnie uwzględniono wyłącznie dane dla chorych, u których APR był stosowany od początku trwania badania, natomiast dla 156 tygodni, ze względu na brak innych danych, przedstawiono wyniki bez względu na czas rozpoczęcia stosowania analizowanej interwencji (badanie *PALACE 1*);
- ⊗ w celu przeprowadzenia wyczerpującej oceny skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu względem placebo uwzględniono również wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych – takie postępowanie stosowano wyłącznie w sytuacji kiedy publikacja pełnotekstowa nie zawierała wyniku przedstawionego w doniesieniu konferencyjnym;

- ⊗ w części przypadków, ze względu na brak jednolicie przedstawionych wyników, przeprowadzano metaanalizę dla populacji PP i ITT;
- ⊗ w części przypadków, metaanalizie poddawano wyniki badań przedstawione jako wartości końcowe z wynikami badań przedstawionymi w postaci zmiany. Istotnym jest, że taki sposób podejścia do analizy wyników był stosowany wyłącznie w sytuacji, w której nie wykazano różnic pomiędzy grupami w wartościach początkowych oraz gdy nie było innej możliwości przeprowadzenia skumulowanej analizy danych;
- ⊗ w metaanalizie sieciowej uwzględniono wyniki dla GOL w dawce zarówno 50 mg, jak i 100 mg – mimo, iż GOL w dawce 100 mg nie jest finansowany w ramach Programu lekowego założono, że część chorych o masie ciała wynoszącej powyżej 100 kg będzie mogła otrzymać ten lek w wyższej dawce;
- ⊗ część wyników uwzględnionych w analizie pochodzi z nieopublikowanych źródeł, co wiąże się z określonym poziomem niepewności co do wiarygodności danych w nich zawartych (rekordy badań *PALACE 1-3* pochodzące z bazy *clinicaltrials.gov*, doniesienia konferencyjne);
- ⊗ analiza bezpieczeństwa dla apremilastu ze względu na brak danych w podgrupach została przeprowadzona dla populacji ogółem, czyli takiej, w której część chorych była poddana terapii lekami biologicznymi, niemniej założono, że fakt ten nie ma dla oceny bezpieczeństwa istotnego znaczenia.

## 8 Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów apremilastem w dawce 30 mg (+/- LMPCh) w porównaniu z placebo (+/- LMPCh). Założenia niniejszej analizy determinują brak komparatora w praktyce klinicznej a porównanie z placebo umożliwia przeprowadzenie wyczerpującej analizy skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jednak w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono dodatkowo porównanie APR względem leków biologicznych.

Analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji docelowej, tj. chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi oraz populacji ogółem i w pozostałych podgrupach, natomiast analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona bez wyszczególniania podgrup. W celu uzasadnienia umiejscowienia apremilastu w ścieżce terapeutycznej przed lekami biologicznymi, przeprowadzono metaanalizę sieciową i podjęto próbę porównania dwóch ścieżek terapeutycznych, z i bez apremilastu stosowanego przed lekami biologicznymi, jak również dokonano jakościowej oceny profili bezpieczeństwa apremilastu w porównaniu z lekami biologicznymi (ADA, ETA, INF, GOL) stosowanymi w ramach Programu lekowego leczenia ŁZS w Polsce. Przeprowadzono również ocenę stosunku korzyści do ryzyka leczenia apremilastem (PSUR/PBRER) oraz dodatkową ocenę bezpieczeństwa apremilastu na podstawie ChPL dla produktu Otezla®, dokumentu FDA 2015 oraz na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.

### **Ocena skuteczności apremilastu w populacji chorych wcześniej nie poddanych terapii lekami biologicznymi**

W zasadniczej części analizy, poświęconej populacji docelowej, tj. chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi wykazano, że chorzy poddani terapii apremilastem istotnie statystycznie częściej niż chorzy z grupy kontrolnej uzyskiwali odpowiedź zgodnie z kryteriami ACR (ACR20 i ACR50), odpowiedź zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedź PASI (PASI-50, PASI-75 i PASI-90). U chorych poddanych terapii apremilastem w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskano również znamienne statystycznie poprawę jakości życia ocenianą kwestionariuszem HAQ-DI. Ocena jakości życia chorych w zależności od odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC wykazała, że bez względu na odpowiedź PsARC jakość życia chorych była istotnie statystycznie lepsza w grupie chorych przyjmujących apremilast. Uzyskane przez chorych wyniki można również uznać za istotne klinicznie.

### **Ocena skuteczności apremilastu w populacji chorych ogółem oraz w pozostałych podgrupach**

W ramach analizy przedstawiono dodatkowo również ocenę skuteczności apremilastu w populacji chorych ogółem i w pozostałych podgrupach. Postępowanie takie było podyktowane faktem, iż analiza przeprowadzona w populacji docelowej możliwa była wyłącznie dla wybranych punktów końcowych, wobec czego w celu przedstawienia

wyczerpującej informacji na temat ocenianej interwencji konieczne było zaprezentowanie również wyników dla populacji ogółem i w pozostałych podgrupach. W tej części analizy wykazano, że apremilast (+/- LMPCh) jest skuteczniejszy od placebo (+/- LMPCh) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak ACR20 (populacja ogółem po 16 i 24 tygodniach oraz podgrupa chorych leczonych wcześniej lekami biologicznymi i chorych niezależnie od stosowania jednocześnie konwencjonalnych LMPCh po 16 tygodniach) i ACR50 po 16 i 24 tygodniach. Wartości parametrów NNT wskazują na dużą siłę zastosowanej interwencji. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi apremilastu nad grupą kontrolną w stosunku do odpowiedzi ACR20 w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi w czasie 16 tygodni oraz w stosunku do odpowiedzi ACR70 w populacji ogółem w czasie 16 i 24 tygodni.

Wykazano, że odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 utrzymywała się na podobnym poziomie przez 156 tygodni obserwacji chorych.

Odpowiedź na leczenie analizowano również na podstawie kryteriów EULAR. Dane z badań *PALACE 1-3* wskazują na znamienne statystycznie przewagę apremilastu pod względem odsetka chorych, u których stwierdzono dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie po 16 i 24 tygodniach. Wartości parametrów NNT wskazują na dużą siłę zastosowanej interwencji. Po 52 tygodniach leczenia odpowiedź zgodnie z kryteriami EULAR odnotowano u większości chorych.

Z kolei w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC odnotowano istotną statystycznie przewagę apremilastu nad grupą kontrolną zarówno po 16, jak i po 24 tygodniach. W tych przypadkach, na podstawie wartości NNT, również można wskazać na dużą siłę analizowanej interwencji. Analiza tego punktu końcowego po 52 tygodniach leczenia wykazała, że zgodnie z kryteriami PsARC na leczenie odpowiedziało powyżej 73% chorych.

Analiza odpowiedzi PASI-50 i PASI-70 wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy apremilastem a grupą kontrolną na korzyść analizowanej interwencji w obydwu okresach obserwacji. Należy wskazać na dużą siłę analizowanej interwencji oraz dodatkowo, na fakt, iż odpowiedź PASI-50 oraz PASI-75 utrzymywała się od 52 do 156 tygodnia obserwacji na podobnym poziomie i stwierdzano je odpowiednio u powyżej 50% i powyżej 30% chorych.

Wykazano istotną statystycznie przewagę apremilastu nad grupą kontrolną w odniesieniu do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ-DI po 16 i 24 tygodniach. Ponadto analiza w dłuższym okresie obserwacji, tj. od 40 do 156 tygodni wskazuje na korzystny wpływ leczenia apremilastem na poprawę jakości życia chorych.

W ramach analizy przeanalizowano również odsetki chorych, u których odnotowano minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) wyniku w skali HAQ-DI. Ocena została przeprowadzona dla  $MCID \geq 0,13$  oraz  $MCID \geq 0,30$ .  $MCID \geq 0,13$  wykazano znamienne statystycznie częściej w grupie APR w porównaniu do grupy kontrolnej w czasie 24 tygodni, natomiast w przypadku  $MCID \geq 0,30$  istotnie statystycznie częściej stwierdzano jej występowanie w obydwu okresach obserwacji. Stosunkowo niskie wartości NNT świadczą o dużej sile analizowanej interwencji. Analiza MCID w okresie obserwacji od 52 do 156 tygodni wskazuje na pozytywny wpływ apremilastu na jej utrzymywanie się.

Jakość życia oceniano także za pomocą SF-36. W wyniku metaanalizy badań wykazano, że apremilast jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w odniesieniu do poprawy wyników SF-36 w domenie zdrowia fizycznego w czasie 16 i 24 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej. W dłuższych okresach obserwacji odnotowano utrzymywanie się korzystnego wpływu terapii apremilastem na wyniki SF-36 w domenie zdrowia fizycznego.

Duża część analizy została poświęcona na ocenę aktywności choroby. Apremilast okazał się być istotnie statystycznie skuteczniejszy w redukcji aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 (CRP) oraz skali CDAI po 16 i 24 tygodniach. Efekt terapeutyczny mierzony skalą DAS-28 utrzymywał się w okresie obserwacji od 52 do 156 tygodni. Pomimo redukcji stężenia CRP nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do po 16 i 24 tygodniach obserwacji.

Wykazano również, że zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza apremilast jest znamienne statystycznie skuteczniejszy w odniesieniu do redukcji aktywności choroby w obydwu okresach obserwacji a po 52 tygodniach wyniki te utrzymywały się na podobnym poziomie.

Apremilast okazał się także skuteczniejszy od placebo pod względem redukcji nasilenia bólu w ocenie chorego po 16 i 24 tygodniach oraz wykazał pozytywne działanie po 52 tygodniach terapii.



W ramach analizy skuteczności przeprowadzono również ocenę obrzęku i tklivości stawów oraz ocenę zmiany zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców. W odniesieniu do oceny stawów wykazano istotną statystycznie redukcję liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 16 i 24 tygodniach oraz utrzymywanie się pozytywnego wpływu na ten parametr od 40 do 156 tygodni obserwacji. Z kolei ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych oceniana za pomocą skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców (*dactylitis*) wykazała brak różnic pomiędzy grupami w czasie 16 tygodni oraz znamiennej statystycznie różnicę na korzyść apremilastu po 24 tygodniach obserwacji. Wyniki po 52 tygodniach obserwacji wskazują na poprawę wyniku w odniesieniu do obydwu punktów końcowych. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy APR i PLC w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano poprawę w skali MASES o co najmniej 20%, zarówno po 16, jak i po 24 tygodniach. Po 52 tygodniach zaobserwowano, że poprawę o co najmniej 20% w skali MASES odnotowano u około 70% chorych. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do redukcji nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach, podczas gdy po 24 tygodniach wykazano, że różnica pomiędzy APR i PLC jest znamiennej statystycznie na korzyść apremilastu. Po 52 tygodniach odsetki chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt wynosił w zależności od badania od około 78 do około 92%. Różnice pomiędzy grupami po 16 i 24 tygodniach okazały się być nieistotne statystycznie w odniesieniu do odsetków chorych, u których wynik oceny w skali MASES oraz wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0. Po 52 tygodniach wykazano, że odsetek chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 kształtował się na poziomie niespełna 40%, natomiast odsetek chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców był równy 0 wyniósł ponad 60%.

Ocena skuteczności apremilastu pod względem redukcji zmęczenia mierzonego na podstawie skali FACIT wykazała istotną statystycznie przewagę analizowanej interwencji nad grupą kontrolną po 16 i 24 tygodniach. Chorzy poddani terapii apremilastem uzyskiwali korzystne wyniki również po 52 tygodniach leczenia.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Ocena bezpieczeństwa apremilastu względem placebo stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh została przeprowadzona na podstawie wyników badań *PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3* dla 24 tygodni obserwacji. Dodatkowo przedstawiono dane

dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń dla chorych leczonych APR +/- LMPCh w czasie 52 tygodni, w czasie od 52 do 104 tygodni oraz dla 156 tygodni.

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów w czasie 24 tygodni. Nie stwierdzono również zgonów związanych ze stosowaniem APR w czasie od 52 do 104 tygodni.

Istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii apremilastem w czasie 24 tygodni występowały zdarzenia niepożądane ogółem (również bez ciężkich), natomiast nie wykazano różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy podkreślić, że obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu. Analiza zdarzeń niepożądanych w kategoriach ogólnych w czasie 52 tygodni wskazuje na częstość ich występowania na poziomie około 70%, natomiast ciężkich zdarzeń niepożądanych w zakresie od około 4% do około 8%. W czasie od 52 do 104 tygodni zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u około 60% chorych, podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w zakresie od około 5% do około 9% chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem raportowano w czasie 52 tygodni tylko u około 6% chorych. W okresie od 104 do 156 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzono u około 7% chorych.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych jako ciężkie w czasie 24 tygodni. Zarówno w tym, jak i w dłuższych okresach obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie, u pojedynczych chorych.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych analizowanych w czasie 24 tygodni wykazano, że stosowanie apremilastu wiąże się ze znamienne statystycznie wyższą częstością występowania takich zaburzeń jak:

- ⊗ infekcje górnych dróg oddechowych,
- ⊗ ból głowy,
- ⊗ biegunka,
- ⊗ nudności,
- ⊗ wymioty,

- ⊕ zmiana masy ciała (analizowana jako działanie niepożądane),
- ⊕ wzrost poziomu kreatyniny powyżej GGN.

Infekcje górnych dróg oddechowych w czasie 52 tygodni oraz w czasie od 52 do 104 tygodni występowały z podobną częstością jak w czasie 24 tygodni leczenia. Częstość występowania bólu głowy w czasie 52 tygodni utrzymywała się na poziomie około 10% a w czasie od 52 do 104 tygodni odsetek ten uległ redukcji do około 5%. Podobną prawidłowość zaobserwowano w odniesieniu do częstości występowania w/w zaburzeń żołądkowo-jelitowych, tj. w czasie 52 tygodni utrzymywały się one na stosunkowo wysokim poziomie a następnie w okresie od 52 do 104 tygodni odnotowywane były z częstością poniżej 2%.

Nie zaobserwowano znacznego zwiększenia częstości występowania żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji.

### **Metaanaliza sieciowa**

Porównanie APR z PLC dostarczyło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji w populacji docelowej. Pełna ocena wartości terapeutycznej apremilastu była natomiast możliwa na podstawie analizy, w której został on uwzględniony jako dodatkowa, nowa opcja lecznicza stosowana w ścieżce terapeutycznej po LMPCh i jednocześnie przed lekami biologicznymi. Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność całej, tak zdefiniowanej ścieżki, stąd zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej, której wynikiem są efekty względne oszacowane dla wszystkich analizowanych leków, tj. APR, ADA, ETA, GOL i INF.

W przypadku wnioskowania opartego na koncepcji porównania ścieżek terapeutycznych, leki biologiczne nie stanowią komparatora dla apremilastu, jednak na potrzeby uzupełnienia analizy o porównanie APR względem leków biologicznych, zgodnie z uwagą zawartą w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., analizę uzupełniono o opis porównania APR z lekami biologicznymi.

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności wskazują, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia ACR20, ACR50, ACR70, odpowiedzi zgodnej z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 oraz PASI-90, poprawy jakości życia ocenianej za

pomocą HAQ-DI oraz poprawy jakości życia w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC u chorych poddanych terapii lekami biologicznymi.

Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla takich punktów końcowych jak zdarzenia niepożądane ogółem oraz takich zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania jak biegunka, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych wskazują, iż ich częstość występowania jest porównywalna lub niższa u chorych poddanych terapii lekami biologicznymi. Należy jednak podkreślić, że na podstawie wyników badań dla apremilastu stwierdzono, iż zdarzenia będące charakterystycznymi dla tego leku występują w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego i ustępują po około miesiącu od rozpoczęcia stosowania tego leku.

Wynikiem metaanalizy sieciowej jest przede wszystkim uszeregowanie efektów uzyskanych względem placebo, które w analizie ekonomicznej posłużyły do przeprowadzenia modelowania efektu całej nowej ścieżki terapeutycznej zawierającej apremilast i porównania go względem efektu uzyskiwanego przez chorych leczonych aktualnie funkcjonującą w praktyce klinicznej ścieżką terapeutyczną niezawierającą analizowanej interwencji.

### **Jakościowe porównanie bezpieczeństwa APR vs LEKI BIOLOGICZNE**

W celu potwierdzenia zasadności umiejscowienia apremilastu w ścieżce terapeutycznej przed lekami biologicznymi wykonano na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych również jakościowe porównanie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych. Zestawiono zdarzenia niepożądane dla APR, ADA, ETA, INF oraz GOL.

W porównaniu do apremilastu, leki biologiczne mogą powodować nasilanie się zastoinowej niewydolności serca, wystąpienie ciężkich zakażeń, reaktywację i nowe zachorowanie na gruźlicę, wystąpienie lub zaostrzenie objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, niedokrwistość aplastyczną czy rozwój nowotworu złośliwego, w tym chłoniaka. W badaniach klinicznych dla apremilastu odnotowano znacznie mniej objawów niepożądanych niż w przypadku leków biologicznych. W związku z tym monitorowanie terapii apremilastem wymaga wykonywania mniejszej liczby badań kontrolnych niż w przypadku terapii anty-TNF. Doustna droga podania minimalizuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z drogą

podania leku. Taka forma podania leku jest znacznie wygodniejsza dla chorego. Konieczność wykonywania iniekcji w przypadku leków biologicznych może być związana z podaniem niepełnej dawki leku np. w przypadku nieprawidłowej techniki wykonania wstrzyknięć. W przypadku podania leku w formie tabletki takie zagrożenie nie występuje.

Wykazano zatem, że apremilast ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż inhibitory TNF-alfa, przy jednoczesnej wysokiej skuteczności. Na tej podstawie można wnioskować o tym, iż wprowadzenie apremilastu do praktyki klinicznej przed leczeniem lekami biologicznymi może korzystnie wpłynąć na odroczenie w czasie wystąpienia zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla tych leków i przyczynić się pośrednio do poprawy jakości życia chorych oraz redukcji kosztów związanych z działaniami podejmowanymi na celu wyeliminowanie skutków ich występowania.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Profil bezpieczeństwa APR u chorych na ŁZS uznano za akceptowalny. Profil uzyskany po wprowadzeniu leku do obrotu był spójny z tym uzyskanym w czasie badań klinicznych, dlatego też stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Otezla® u chorych na ŁZS oceniono jako korzystny.

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

W wyniku dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykazano, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia apremilastem są m.in. biegunka, nudności i wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, zmniejszony apetyt i ból głowy. Raportowane zdarzenia niepożądane w większości występowały w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego oraz miały charakter przemijający. W większości przypadków nie prowadziły do przerwania udziału w badaniu.

### **Wnioski**

Analiza skuteczności apremilastu +/- LMPCh względem placebo +/- LMPCh wykazała znamienne przewagę APR dla kluczowych efektów zdrowotnych, zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi, stanowiącej populację docelową.

Analiza bezpieczeństwa APR wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (również bez ciężkich) była wyższa niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano natomiast

różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania APR i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Porównanie APR względem leków biologicznych wskazuje wprawdzie na jego niższą skuteczność, jednak należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa APR w zestawieniu z profilami bezpieczeństwa leków z grupy anty-TNF jest znacznie korzystniejszy, co uzasadnia włączenie go do praktyki klinicznej leczenia ŁZS przed lekami biologicznymi. Szczególnie istotna wydaje się być możliwość odroczenia w czasie ryzyka wystąpienia zaburzeń serca oraz zaburzeń naczyniowych, które często występują u chorych poddanych terapii inhibitorami TNF-alfa, natomiast nie pojawiają się u chorych leczonych apremilastem. Nie bez znaczenia jest również doustna forma podania leku, która całkowicie eliminuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. Należy również podkreślić, iż apremilast jest lekiem innowacyjnym, którego mechanizm działania nie jest ukierunkowany na pojedynczy czynnik zapalny (jak to ma miejsce w przypadku leków biologicznych) a na przywrócenie równowagi pomiędzy wieloma czynnikami pro- oraz przeciwzapalnymi.

Dodatkowe argumenty na korzyść wprowadzenia APR do ścieżki terapeutycznej po LMPCh a przed lekami biologicznymi zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej, w której do modelowania efektu całej, nowej ścieżki terapeutycznej wykorzystano wyniki przeprowadzonej w niniejszej analizie metaanalizy sieciowej w postaci uszeregowanych efektów uzyskanych dla poszczególnych leków względem placebo.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie apremilastu w praktyce klinicznej leczenia ŁZS w Polsce i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w populacji docelowej określonej we wniosku refundacyjnym.

## 9 Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności APR +/- LMPCh w porównaniu z PLC +/- LMPCh, w tym dla częstości występowania odpowiedzi ACR20 czy występowania najmniejszej istotnej klinicznie poprawy jakości życia. Co ważne, wyniki dla dłuższych okresów obserwacji wskazują, iż korzystny wpływ terapii apremilastem na stan zdrowia chorych utrzymuje się w czasie. Profil bezpieczeństwa apremilastu należy uznać za

korzystny, ponieważ w czasie 24 tygodni terapii dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii ciężkie zdarzenia niepożądane nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą kontrolną, a obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu. Należy również podkreślić, że występowały na początku udziału w badaniu i miały charakter przemijający.

Pomimo, iż w praktyce klinicznej nie występuje sytuacja, w której chory nie jest poddany żadnej terapii, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dla porównania apremilastu względem placebo, ponieważ jest to najlepszy sposób na ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej, zgodnie z zaproponowanym w analizie podejściem polegającym na porównaniu ścieżek terapeutycznych, nie istnieje żaden komparator dla analizowanej interwencji, przy czym w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa APR względem leków biologicznych.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jakość życia na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz są kluczowe w czasie wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa również oceniono na krytyczną. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi danych z badań przedstawiono w podrozdziale 6.10.3.

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

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako średnią, ponieważ w raporcie uwzględniono dla populacji docelowej wyłącznie randomizowane badania kliniczne. Wyniki z przeprowadzonego porównania bezpośredniego w znacznej mierze pokrywają się z wynikami metaanalizy sieciowej. Co więcej, wyniki analizowane w czasie 16 i 24 tygodni są zbieżne z wynikami dotyczącymi okresów obserwacji od 40 do 156 tygodni. Wskazuje to na wysoką wiarygodność przeprowadzonej oceny. Nie odnaleziono jednak typowych badań



dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego. Należy natomiast podkreślić, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, m.in. z PBER/PSUR, dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej.

Należy również podkreślić, że analiza kliniczna została oparta przede wszystkim na metaanalizie wysokiej jakości badań randomizowanych (*PALACE 1*, *PALACE 2* oraz *PALACE 3*), charakteryzujących się wysoką homogenicznością oraz dużą próbą, co ma znaczący wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu w porównaniu z placebo. We wszystkich odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki badania *PALACE 1* a ponadto w przeglądach *Deeks 2015*, *Kingsley 2015*, *Paccou 2015* i *Ramiro 2015* uwzględniono również badania *PALACE 2* i *PALACE 3*. W przeglądach tych wskazano na większą skuteczność APR w porównaniu do PLC w zakresie odpowiedzi ACR20, poprawy jakości życia ocenianej w skali HAQ-DI, zmniejszenia tkliwości i obrzęku stawów czy zmniejszenia aktywności choroby mierzonej DAS-28. Podkreślono również utrzymywanie się korzystnych efektów zdrowotnych w dłuższym okresie obserwacji. Wskazano też na korzystny profil bezpieczeństwa APR. Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdzają wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy.

Przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) wykazało istnienie jednego badania randomizowanego dotyczącego porównania apremilastu względem placebo, trwającego, w fazie przed rekrutacją chorych. Rekord ten zawiera informację o zakończeniu badania, które ma nastąpić w listopadzie 2016 roku, w związku z czym z czasem mogą pojawić się nowe dane, jednak ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie uwzględniono 3 badania dotyczące porównania APR względem PLC można założyć, że dodatkowe wyniki nie wpłyną znacząco na zmianę wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu. W ramach analizy uwzględniono badanie *PALACE 2*, które jest badaniem trwającym, dla którego udostępniono wyniki, jednak nie zostało jak dotąd opublikowane w postaci pełnego tekstu. Nie zidentyfikowano badań zakończonych a jeszcze nie



---

opublikowanych. Uwzględniając wskazane ograniczenia wydaje się być zasadnym określenie ryzyka *publication bias* na poziomie umiarkowanym.

Głównym celem leczenia ŁZS jest spowolnienie postępu choroby i umożliwienie choremu normalnego funkcjonowania poprzez zapobieganie powstania niepełnosprawności i innych powikłań wynikających ze specyfiki choroby. Sposób leczenia zależy od przebiegu choroby, między innymi od jej aktywności, stopnia uszkodzenia stawów oraz występowania chorób współistniejących. Zgodnie z aktualną praktyką w Polsce w terapii ŁZS stosuje się LMPCh oraz leki z grupy anty-TNF.

Według odnalezionych danych literaturowych odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa wynosi około 50% [62, 66], a analiza profili bezpieczeństwa tych leków, wskazuje, iż ich podanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu zdarzeń niepożądanych m.in. zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, nowotworów czy zaburzeń nerek i dróg moczowych, dla których nie obserwuje się zwiększonej częstości występowania w czasie terapii apremilastem. Co ważne, leki z grupy anty-TNF finansowane obecnie w Polsce podawane są podskórnym lub w infuzji dożylniej, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu podania lub reakcji związanych z wlewem i może powodować u chorego dyskomfort.

Aktualnie istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej w schemacie leczenia ŁZS u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, gdyż dostępna obecnie liczba terapii jest niewielka. Ekspertki kliniczni powołani przez SMC do wyrażenia stanowiska w kwestii apremilastu uznali, że jest to lek nowoczesny, o unikalnym mechanizmie działania oraz, co ważne, jest podawany drogą doustną. W opinii ekspertów apremilast powinien być umiejscowiony w procesie leczenia ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Stanowi on bowiem dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia leków biologicznych. Należy zwrócić również uwagę na fakt, iż apremilast charakteryzuje się odmiennym od leków biologicznych mechanizmem działania. Podczas, gdy leki biologiczne ukierunkowane są na pojedynczy mediator zapalny, którym w szerokim kontekście kaskady czynników prozapalnych jest TNF-alfa, mechanizm działania apremilastu ukierunkowany jest nie na pojedynczy czynnik zapalny, a na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez

---

---

oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania APR względem leków biologicznych wskazały, że charakteryzuje się on porównywalną bądź wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz takich zdarzeń jak biegunka, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Należy jednak podkreślić, że na podstawie wyników badań dla apremilastu stwierdzono, iż zdarzenia będące charakterystycznymi dla tego leku występują w stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego i ustępują po około miesiącu od rozpoczęcia stosowania tego leku. Zestawienie profili bezpieczeństwa przedstawione w analizie wskazuje natomiast, iż APR jest lekiem bezpieczniejszym niż inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne mogą powodować nasilenie się zastoinowej niewydolności serca, wystąpienie ciężkich zakażeń, reaktywację i nowe zachorowanie na gruźlicę, wystąpienie lub zaostrzenie objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, niedokrwistość aplastyczną czy rozwój nowotworu złośliwego, w tym chłoniaka. W badaniach klinicznych dla apremilastu odnotowano znacznie mniej objawów niepożądanych niż w przypadku leków biologicznych. W związku z tym monitorowanie terapii apremilastem wymaga wykonywania mniejszej liczby badań kontrolnych niż w przypadku terapii anty-TNF.). Dodatkowo, apremilast ma dogodniejszą formę podania (tabletki doustne vs iniekcja).

Zgodnie z oceną przedstawioną w raporcie PSUR/PBRER stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Otezla® u chorych na ŁZS oceniono jako korzystny.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż wydłużenie ścieżki terapeutycznej u chorych na ŁZS o apremilast stosowany po LMPCh a jednocześnie przed lekami biologicznymi wpływa także na sumaryczne wydłużenie okresu w ciągu życia, kiedy to chory znajduje się w remisji choroby, co nieodzwrotnie jest związane ze znaczną poprawą jego jakości życia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Otezla® w praktyce klinicznej przed podaniem leków z grupy anty-TNF i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w terapii dorosłych chorych na aktywne łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca

---

---

odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane.

---

## 10 Załączniki

### 10.1 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 188

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla apremilastu w populacji docelowej<sup>2526</sup>

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Skin and Synovial Tissue Assessment of Overlapping Genes and Their Response After 3 Months Treatment With Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis	NCT02558361	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	University of South Florida	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu u chorych na ŁZS i łuszczycę.	Październik 2015	Październik 2016
A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) Monotherapy in Subjects With Active Psoriatic Arthritis	NCT01925768	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	Celgene Corporation	Badanie RCT, podwójnie zaślepione, porównanie APR vs PLC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu u chorych z ŁZS	Wrzesień 2013	Listopad 2016

<sup>25</sup> w tabeli nie uwzględniono badania *PALACE 2* o numerze identyfikacyjnym *NCT01212757* – badanie opisane w rejestrze jako trwające, ale nie rekrutujące już chorych, jednak ze względu na fakt, iż zostało włączone do podstawowej części analizy opracowano dla niego pełną charakterystykę (rozdział 10.5.2)

<sup>26</sup> włączano również badania obejmujące chorych na ŁZS i łuszczycę

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: German Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics	NCT01848028	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe (rejestr chorych)	Niemiecki rejestr chorych na ŁZS i łuszczycę (PsoBest) mający na celu dostarczenie wiedzy na temat efektów zdrowotnych uzyskiwanych przez 3 500 chorych leczonych lekami przeciwłuszczycowymi w długim okresie obserwacji w realnych, codziennych warunkach.	Styczeń 2008	Lipiec 2026

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2016 r.

## 10.2 Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 10.2.1 Etap I i II

Tabela 189.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(Otezla OR apremilast OR "CC 10004" OR CC10004 OR "CC-10004")*	157	94	357
#2	(Arthritis OR Arthritic OR Arthropathica OR Arthropathy OR Arthropathies OR Arthropathic)	371 527	13 085	210 238
#3	(Psoriasis OR Psoriatic OR Psoriatica)	41 290	4 398	52 360
#4	#2 AND #3	10 420	738	14 294
#5	#1 AND #4	67	46	168

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

\*\*43 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 3 (I etap)

Data wyszukiwania: 10.02.2016 r.

### 10.2.2 Etap III

Tabela 190.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^
#1	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	6 477	1 152	12 196
#2	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa OR LU200134)	4 992	1 075	11 704
#3	(golimumab OR simponi OR cnto148 OR "cnto-148" OR "cnto 148")	567	279	2 023
#4	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade)	10 756	1 337	19 639
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	16 586	2962	30 351
#6	(Arthritis OR Arthritic OR Arthropathica OR Arthropathy OR Arthropathies OR Arthropathic)	373 376	13 173	211 964
#7	(Psoriasis OR Psoriatic OR Psoriatica)	41 520	4 429	52 814
#8	(#6 AND #7)	10 484	752	14 444

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^
#9	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 210 396	n/d	1 283 117
#10	(#5 AND #8 AND #9)	254	278***	442

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

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

\*\*\* publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (III etap): 206

Data wyszukiwania: 16.03.2016 r.

## 10.3 Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 191.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	apremilast OR Otezla	6
II etap		
EMA <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	apremilast OR Otezla	264
ADRReports <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	apremilast	1
	Otezla	1
FDA <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	apremilast OR Otezla	19
The U.S. National Institutes of Health <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	apremilast OR Otezla	55
URPLWMIPB <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	apremilast	0
	Otezla	0

Data wyszukiwania: 8.03.2016 r.

---

## **10.4 Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**



**Tabela 192.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania apremilastu w dawce 30 mg u chorych na ŁZS**

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Haber 2016</i>	5/5	Baza Pubmed (od 1946 roku do grudnia 2015). Przeszukiwano listy bibliograficzne z analizowanych publikacji. Baza Clinicaltrials.gov Przeszukano została przeszukana w celu odnalezienia badań trwających, niezakończonych, spełniających kryteria włączenia.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa APR oraz ocena jego roli w stosunku do innych leków stosowanych w terapii łuszczycy i ŁZS.	Łącznie do przeglądu włączono 6 badań RCT, w tym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC) tj. badanie <i>PALACE 1</i> (drugie badanie włączone do części analizy dotyczącej ŁZS oceniające APR dotyczyło dawki 20 i 40 mg).	Wykazano przewagę APR nad PLC pod względem odsetka chorych, u których stwierdzono ACR20 oraz poprawy jakości życia ocenianej HAQ-DI. Uzyskane w pierwszym okresie (do 16 tygodnia) efekty zdrowotne utrzymywały się do 52 tygodnia leczenia APR. Profil bezpieczeństwa APR określono jako akceptowalny. Apremilast stanowi nową opcję leczenia chorych na ŁZS i łuszczycę, wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa i ma dogodną drogę podania.
<i>Ungprasert 2016</i>	5/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Baza Medline, EMBASE, Cochrane (data wyszukiwania wrzesień 2015)</li> <li>⊗ Przeszukano ręcznie referencje wybranych badań</li> </ul>	Porównanie skuteczności leków biologicznych innych niż inhibitory TNF u chorych, u których inhibitory TNF okazały się być nieskuteczne bądź nie były tolerowane. W celu realizacji założeń analizy przeprowadzono porównanie pośrednie i metaanalizę.	Łącznie do przeglądu włączono 5 badań typu RCT. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>PALACE 1 (Kavanaugh 2014)</i></li> </ul>	W ramach analizy porównano pośrednio abatacept, sekukinumab, ustekinumab i apremilast w leczeniu chorych na ŁZS, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź lub brak tolerancji na terapię anti-TNF. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie występowania odpowiedzi ACR20. Z uwagi na ograniczenia analizy, wymagane jest potwierdzenie wyników na podstawie porównania bezpośredniego.
<i>Deeks 2015</i>	5/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Baza Medline, Pubmed (od 1946 roku)</li> </ul>	Ocena APR pod względem właściwości farmakologicznych oraz	Do przeglądu włączono łącznie 5 badań RCT, w tym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR	Apremilast (+/- LMPCh) w porównaniu z placebo (+/- LMPCh) jest skuteczniejszy pod względem

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		<p>* Baza EMBASE (od 1996 roku)</p> <p>Ostatnia aktualizacja wyszukiwania lipiec 2015.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało badania opublikowane i nieopublikowane.</p> <p>Przeszukiwano listy bibliograficzne z analizowanych publikacji, rejestry badań klinicznych, bazy danych i strony internetowe. Dodatkowe dane uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego.</p>	<p>ocena skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu łuszczycy i ŁZS</p>	<p>w leczeniu ŁZS włączono 3 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* PALACE 1,</li> <li>* PALACE 2,</li> <li>* PALACE 3.</li> </ul>	<p>odpowiedzi na leczenie (ACR20), poprawy jakości życia ocenianej w skali HAQ-DI, zmniejszenia tkliwości i obrzęku stawów, zmniejszenia aktywności choroby mierzonej DAS-28 CRP. Wyniki uzyskane w czasie 16 i 24 tygodni leczenia były spójne. Dodatkowo odnotowano poprawę w zakresie redukcji objawów choroby (redukcja bólu i zmęczenia, redukcja nasilenia zmian łuszczycowych oceniana w skali PASI, redukcja nasilenia zapalenia przyczepów ścięgniastych). Nie odnotowano przewagi APR nad PLC pod względem oceny zapalenia palców (<i>dactylitis</i>).</p> <p>W długim okresie obserwacji (po 52 tygodniach) u chorych leczonych APR od początku udziału w badaniach zaobserwowano utrzymywanie się korzystnych efektów zdrowotnych w postaci odpowiedzi na leczenie (ACR20), remisji choroby (DAS28-CRP&lt;2,6), poprawy jakości życia (HAQ-DI, SF-36), redukcji objawów zmęczenia (FACIT), redukcji bólu (skala VAS), redukcji zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES) i zapalenia palców. W okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie korzystny efekt zdrowotny utrzymywał się w odniesieniu do zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>palców, aktywności choroby, funkcjonowania fizycznego i zmian łuszczycowych na skórze.</p> <p>APR był dobrze tolerowany. W okresie do 52 tygodni stosowanie APR w porównaniu z PLC było związane z wyższą częstością występowania biegunki i nudności (występowały do 2 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki leku i ustępowały w przeciągu 4 tygodni). Stosunkowo często odnotowywano również zapalenie nosogardzieli i infekcje górnych dróg oddechowych.</p>
<i>Kingsley 2015</i>	5/5	<p>Baza Pubmed (od 1975 do 2014)</p> <p>Przeszukano również bazy Ovid, Medline, EMBASE i Cochrane. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie ręczne. Przeanalizowano doniesienia konferencyjne (konferencje reumatologiczne w latach 2013-2014).</p>	<p>Usystematyzowanie wiedzy na temat leczenia ŁZS lekami modyfikującymi przebieg choroby (zarówno syntetycznymi, jak i biologicznymi).</p>	<p>Łącznie do przeglądu włączono 28 badań RCT.</p> <p>Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>PALACE 1</i></li> </ul> <p>(drugie badanie włączone do części analizy dotyczącej ŁZS oceniające APR dotyczyło dawki 20 i 40 mg).</p> <p>Zidentyfikowano dodatkowo 2 doniesienia konferencyjne dotyczące leczenia APR w dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>PALACE 2 (Cutolo 2013)</i></li> <li>⊗ <i>PALACE 3 (Edwards 2013)</i>.</li> </ul>	<p>Wykazano, że APR w porównaniu z PLC jest skuteczniejszy w odniesieniu do odsetka chorych, u których osiągnięto odpowiedź ACR20.</p> <p>Konwencjonalne LMPCh (z wyjątkiem leflunomidu) nie wpływają jednoznacznie na uzyskiwanie przez chorych korzystnych efektów zdrowotnych, podczas gdy nowy, syntetyczny LMPCh apremilast wydaje się być skuteczniejszy. Wydaje się również, że stosowanie leków biologicznych jest korzystniejsze, jednak potrzebnych jest więcej dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo nowszych leków. Autorzy przeglądu wnioskują, że w związku z powyższym może okazać się</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					niezbędna weryfikacja aktualnie obowiązujących krajowych i międzynarodowych wytycznych leczenia ŁZS.
<i>Paccou 2015</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Baza Medline, EMBASE, Cochrane – badania opublikowane pomiędzy 1 grudnia 2009 a 31 marca 2013</li> <li>* Abstrakty konferencyjne (strona Francuskiego Stowarzyszenia reumatologicznego, EULAR i ACR opublikowane w latach 2010-2012 oraz EULAR opublikowane w 2013 r.</li> <li>* Badania zarejestrowane w rejestrze Clinicaltrials.gov</li> <li>* Przeszukiwanie ręczne list bibliograficznych włączonych badań</li> </ul>	Dostarczenie aktualnych danych na potrzeby aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia spondyloartropatii (w tym ŁZS)	<p>Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 3 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* PALACE 1,</li> <li>* PALACE 2,</li> <li>* PALACE 3</li> </ul> <p>(analizie poddano również badanie porównujące APR w dawkach 20 i 40 mg z PLC)</p>	<p>Apremilast został potraktowany wraz z ustekinumabem jako nowy lek, będący w fazie badań.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali na jego skuteczność względem placebo w odniesieniu do odsetka chorych, u których stwierdzono odpowiedź ACR20. Nie przedstawiono wniosków dotyczących bezpieczeństwa APR.</p>
<i>Ramiro 2015</i>	5/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Baza Medline, EMBASE, Cochrane (data wyszukiwania 17</li> </ul>	Aktualizacja dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków	<p>Łącznie do przeglądu włączono 17 badań (25 publikacji i 12 abstraktów konferencyjnych).</p> <p>Do analizy skuteczności i</p>	Większość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa APR w dawce 30 mg pozyskano z abstraktów konferencyjnych.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ grudnia 2014) Abstrakty z konferencji EULAR i ACR (lata 2013-2014) oraz SLR (przed 5 października 2015)</li> <li>⊗ Włączano wyłącznie dane opublikowane po 2010 roku</li> </ul>	<p>stosowanych w terapii ŁZS na potrzeby aktualizacji wytycznych EULAR.</p>	<p>bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 3 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PALACE 1 (Kavanaugh 2014, Zhang 2014, Mease 2014),</li> <li>⊗ PALACE 2 (Cutolo 2013),</li> <li>⊗ PALACE 3 (Birbara 2013, Edwards 2013)</li> </ul> <p>(do analizy włączono również badanie PALACE 4, które ze względu na populację nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Badanie to było w przeglądzie Ramiro 2015 metaanalizowane razem z pozostałymi badaniami PALACE).</p>	<p>Wykazano skuteczność APR w odniesieniu do skórnej odpowiedzi na leczenie, poprawy funkcjonowania, redukcji zapalenia przyczepów ścięgniętych. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy względem PLC w zakresie redukcji zapalenia palców.</p> <p>W odniesieniu do bezpieczeństwa nie wykazano różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywano biegunkę, która występowała na początku leczenia a następnie sama ustępowała. Nie stwierdzono podwyższonego ryzyka zachorowania na nowotwór.</p>
Ungprasert 2015	5/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Baza Medline, EMBASE, Cochrane (data wyszukiwania listopad 2014)</li> <li>⊗ Brak ograniczeń co do języka</li> <li>⊗ Przeszukano ręcznie referencje wybranych badań</li> </ul>	<p>Porównanie skuteczności dostępnych leków biologicznych u chorych na ŁZS, którzy doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie tradycyjnymi LMPCh lub NLPZ. W celu realizacji założeń analizy przeprowadzono porównanie pośrednie i metaanalizę.</p>	<p>Łącznie do przeglądu włączono 12 badań. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APR w leczeniu ŁZS włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (APR30 vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PALACE 1 (Kavanaugh 2014).</li> </ul>	<p>Przeprowadzono porównanie 5 grup względem PLC. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że tradycyjne inhibitory TNF wykazują wyższą skuteczność pod względem ACR20 w porównaniu z APR. Wykazano również wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia ACR20 u chorych leczonych sekukinumabem w porównaniu z APR. Nie wykazano różnic pomiędzy APR, UST i CERT. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy przeglądu wnioskuje, że w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia tradycyjnymi</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>LMPCh lub NLPZ pierwszym lekiem z wyboru powinien być tradycyjny inhibitor TNF lub sekukinumab (w porównaniu do APR, UST i CERT). Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że analiza posiada ograniczenia (np. mała liczba badań włączonych) i konieczne jest wykonanie bezpośrednich porównań w celu potwierdzenia wyników.</p>

## 10.5 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych dla apremilastu

### 10.5.1 Badanie PALACE 1

<p><b>PALACE 1</b> (publikacja <i>Kavanaugh 2014</i> [67], publikacja <i>Kavanaugh 2015</i> [69], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2014a</i> [68], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2015a</i> [70], abstrakt konferencyjny <i>Zhang 2015</i> [71], <i>NCT01172938</i> [76])</p>
<p><b>METODYKA</b></p>
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (faza kontrolowana PLC), otwarte (faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia), wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p>(w badaniu uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg).</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Zastosowano stratyfikację - czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, potrójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> w badaniu podano jedynie informację, iż badacze byli zaślepieni pod kątem terapii przydzielonej chorym aż do czasu zakończenia analizy danych po 52. tygodniu trwania badania. Zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z 336 chorych zrandomizowanych do badania do 52. tygodnia utracono łącznie 76 (22,6%) chorych stosujących APR, PLC lub PLC/APR.</p> <p><u>W 16. tygodniu utracono łącznie 38 (11,3%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w grupie APR utracono 20 (6,0%) chorych: 10 (3,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,2%) chorych z powodu utraty skuteczności leczenia, 3 (0,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń i 1 (0,3%) chorego z innych powodów;</li> <li>⊛ w grupie PLC utracono 18 (5,4%) chorych: 11 (3,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,2%) z powodu utraty skuteczności leczenia, 2 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,3%) z powodu naruszenia protokołu badania.</li> </ul> <p><u>Z 298 chorych, którzy ukończyli 24. tydzień badania, leczenia nie kontynuowano u 6 (1,9%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w grupie APR u 3 (0,9%) chorych: u 2 (0,6%) z innych powodów<sup>^</sup> oraz u 1 (0,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊛ w grupie PLC u 3 (0,9%) chorych: u 1 (0,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u 1 (0,3%) chorego z powodu utraty skuteczności oraz u 1 (0,3%) chorego z innych powodów<sup>^</sup>.</li> </ul> <p>Do terapii APR w ramach fazy aktywnej włączono 145 chorych stosujących wcześniej APR i 73 chorych otrzymujących uprzednio PLC. <u>52. tygodnia badania nie ukończyło łącznie 32 (9,5%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w grupie APR utracono 15 (4,5%) chorych: 7 (2,1%) z powodu utraty skuteczności, 5 (1,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,3%) z powodu niestosowania się do zaleceń, 1 (0,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>⊛ w grupie PLC utracono 17 (5,1%) chorych: 10 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,9%) z powodu utraty skuteczności, 2 (0,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 2 (0,6%) chorych z innych powodów.</li> </ul> <p>W 16 tyg. wcześniejsze przeniesienie (ang. <i>early escape</i>) zastosowano łącznie u 165 (49,1%) chorych, w tym u 58 (17,3%) w grupie APR i u 107 (31,8%) chorych w grupie PLC. Po 24 tyg. przeniesienie zastosowano łącznie u 100 (29,8%) chorych z grupy PLC.</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, część wyników dotyczących skuteczności przedstawiono dla populacji ITT<sup>27</sup> tj. dla wszystkich chorych zrandomizowanych zgodnie ze wskazaniem w protokole badania. Część wyników</p>

<sup>27</sup> N=168 chorych w grupie APR i N=168 chorych w grupie PLC



**PALACE 1**

(publikacja *Kavanaugh 2014* [67], publikacja *Kavanaugh 2015* [69],  
abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2014a* [68], abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2015a* [70],  
abstrakt konferencyjny *Zhang 2015* [71], *NCT01172938* [76])

dotyczących skuteczności przedstawiono dla populacji zgodnej z protokołem badania<sup>28</sup> (PP, ang. *per-protocol population*) tj. dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i i u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę odpowiedzi ACR po rozpoczęciu terapii oraz nie odnotowano u nich naruszenia protokołu badania. Ocenę skuteczności do 52 tyg. trwania badania wykonano dla wszystkich chorych stosujących APR (od pierwszej dawki leku) którzy ukończyli 52. tydzień badania.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku:

- ⊗ dla 16. tyg. – chorzy z grupy PLC, u których przeprowadzono przeniesienie;
- ⊗ dla 24. tyg. – dla pozostałych chorych;
- ⊗ dla 52. tyg. – dla wszystkich chorych bez względu na to kiedy rozpoczęli stosowanie APR;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA;

**Sponsor:** Celgene Corporation;

**Liczba ośrodków:** 83 (13 krajów);

**Okres obserwacji:** do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$  (błędy I typu)<sup>29</sup>;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- ⊗ aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania);
- ⊗ spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania;
- ⊗ obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów pomimo stosowania uprzednio standardowej terapii LMPCh i/lub leczenia biologicznego lub konkurencyjnej terapii LMPCh;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ niepowodzenie terapii ŁZS przy zastosowaniu powyżej 3 leków biologicznych lub LMPCh i powyżej 1 inhibitora TNF;
- ⊗ występująca obecnie lub zidentyfikowana w wywiadzie zapalna, reumatyczna lub autoimmunologiczna choroba stawów inna niż ŁZS bądź łuszczyca krostkowa, erytrodermiczna lub wysiewna;
- ⊗ zaklasyfikowanie do IV klasy funkcjonalnej według klasyfikacji ACR (obecnie lub w wywiadzie);
- ⊗ fototerapia lub LMPCh inne niż metotreksat, leflunomid lub sulfasalazyna w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, certolizumabu pegol lub tocilizumabu w czasie 12 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ zastosowanie alfaceptu lub ustekinumabu w czasie 24 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ zastosowanie uprzednio terapii APR;
- ⊗ miejscowa terapia łuszczycy w czasie 2 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ czynna postać gruźlicy lub niecałkowicie wyleczona gruźlica w wywiadzie.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (APR30)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	168	168
Mężczyźni, n (%)	76 (45,2)	88 (52,4)

<sup>28</sup> N=161 chorych w grupie APR i N=165 chorych w grupie PLC

<sup>29</sup> dla fazy kontrolowanej PLC, wynik uznawano za istotny statystycznie, gdy wartość p dla obu grup APR vs PLC wynosiła poniżej 0,05 lub gdy dla jednej z grup APR vs PLC osiągnięto wartość p poniżej 0,025



<b>PALACE 1</b> (publikacja <i>Kavanaugh 2014</i> [67], publikacja <i>Kavanaugh 2015</i> [69], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2014a</i> [68], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2015a</i> [70], abstrakt konferencyjny <i>Zhang 2015</i> [71], <i>NCT01172938</i> [76])			
Wiek	Średnia (SD) [lata]	51,4 (11,7)	51,1 (12,1)
	≥65 r.ż., n (%)	22 (13,1)	19 (11,3)
Rasa, n (%)	Biała	152 (90,5)	153 (91,1)
	Azjatycka	8 (4,8)	8 (4,8)
	Czarna	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	8 (4,8)	7 (4,2)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	69 (41,1)	81 (48,2)
	Europa	42 (25,0)	39 (23,2)
	Pozostałe regiony świata	57 (33,9)	48 (28,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		87,1 (19,6)	89,8 (22,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		30,6 (5,9)	31,1 (6,6)
Czas występowania ŁZS, średnia (SD) [lata]		8,1 (8,1)	7,3 (7,1)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		12,8 (7,8)	12,8 (8,8)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)		23,1 (14,5)	23,3 (15,2)
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)		1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD) [VAS]		55,9 (21,5)	58,8 (22,3)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD) [VAS]		55,7 (19,2)	55,2 (20,3)
Stężenie CRP, średni (SD) [mg/dl]		0,84 (1,024)	1,1 (1,436)
Nasilenie bólu w ocenie chorego, średnia (SD) [VAS]		57,9 (20,2)	61,2 (20,2)
Wynik w skali SF-36 (wersja 2) – zdrowie fizyczne, średnia (SD)		33,0 (10,2)	33,8 (10,6)
Aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP), średnia (SD)		4,9 (1,0)	4,9 (1,0)
Aktywność choroby w skali CDAI, średnia (SD)		29,4 (11,5)	29,7 (12,0)
Czas występowania łuszczycy, średnia (SD) [lata]		16,5 (12,3)	15,7 (13,0)
Zmiany łuszczycowe obejmujące ≥3% powierzchni ciała, n (%)		82 (48,8)	68 (40,5)
Wynik w skali PASI*, średnia (SD)		9,2 (9,7)	9,1 (9,5)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych, n (%)		114 (67,9)	98 (58,3)
Wynik w skali MASES**, średnia (SD)		4,4 (3,1)	5,4 (3,5)
Zapalenie palców ( <i>ang. dactylitis</i> ), n (%)		68 (40,5)	68 (40,5)
Stopień nasilenia zapalenia palców***, średnia (SD)		2,9 (2,4)	3,3 (3,3)
Wcześniejsze stosowanie LMPCh, n (%)		124 (73,8)	120 (71,4)
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%)		41 (24,4)	41 (24,4)
Niepowodzenie terapii lekami biologicznymi, n (%)		14 (8,3)	19 (11,3)
Stosowanie LMPCh w chwili rozpoczęcia badania, n (%)		106 (63,1)	110 (65,5)
Stosowanie metotreksatu (średnia dawka 16,6 mg/tydz.)		88 (52,4)	90 (53,6)

<b>PALACE 1</b> (publikacja <i>Kavanaugh 2014</i> [67], publikacja <i>Kavanaugh 2015</i> [69], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2014a</i> [68], abstrakt konferencyjny <i>Kavanaugh 2015a</i> [70], abstrakt konferencyjny <i>Zhang 2015</i> [71], <i>NCT01172938</i> [76])		
Stosowanie leflunomidu (średnia dawka 17,2 mg/tydz.)	9 (5,4)	11 (6,5)
Stosowanie sulfasalazyny (średnia dawka 2,3 mg/tydz.)	20 (11,9)	18 (10,7)
Stosowanie kortykosteroidów w chwili rozpoczęcia badania (średnia dawka 6,1 mg/dobę) <sup>^^</sup> , n (%)	16 (9,5)	12 (7,1)
Stosowanie NLPZ w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	120 (71,4)	118 (70,2)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie</p> <p>W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej).</p> <p>Chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu (ang. <i>early escape</i>). Chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzielą na początku badania.</p> <p>Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1). Następnie wszystkich chorych włączono do kolejnej podwójnie zaślepionej aktywnej fazy badania, trwającej 28 tygodni (łącznie do 52 tygodni).</p> <p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę lub terapię skojarzoną o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 16 tygodni i przez co najmniej 4 tygodnie otrzymywali stabilną dawkę (metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nieprzekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę). Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 1 miesiąc) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70;</li> <li>⊗ dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;</li> <li>⊗ wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyniku, MCID);</li> <li>⊗ zmiana wyniku w skali SF-36;</li> <li>⊗ aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28;</li> <li>⊗ aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAI;</li> <li>⊗ aktywność choroby oceniana za pomocą stężenia CRP;</li> <li>⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez chorego;</li> <li>⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza;</li> <li>⊗ nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS;</li> <li>⊗ zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów;</li> <li>⊗ ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES;</li> <li>⊗ ocena stopnia ciężkości zapalenia palców;</li> <li>⊗ PASI-50;</li> <li>⊗ PASI-75;</li> <li>⊗ zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki przedstawione łącznie dla obu dawek APR;</li> </ul>		

**PALACE 1**

(publikacja *Kavanaugh 2014* [67], publikacja *Kavanaugh 2015* [69],  
abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2014a* [68], abstrakt konferencyjny *Kavanaugh 2015a* [70],  
abstrakt konferencyjny *Zhang 2015* [71], *NCT01172938* [76])

- \* wyniki przedstawione dla grup APR 20 mg oraz PLC/APR (dotyczy oceny skuteczności do 52. tyg. i 104 tyg.);
- \* dane z wykresów przedstawione dla odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR bez porównania do PLC
- \* wyniki przedstawione jako metaanalizy danych z 3 badań *PALACE*

\*oceniało u chorych, u których zmiany łuszczycowe w chwili rozpoczęcia badania obejmowały co najmniej 3% powierzchni ciała

\*\*oceniało u chorych, u których występowało zapalenie przyczepów ścięgniastych w chwili kwalifikacji do badania

\*\*\*oceniało u chorych, u których występowało zapalenie palców w chwili kwalifikacji do badania

^ wycofanie zgody przez chorego, utratę z okresu obserwacji, naruszenie protokołu badania, nie stosowanie się do zaleceń i inne

^^prednizon w dawce nie przekraczającej 10 mg/dobę (lub jego ekwiwalent)

## 10.5.2 Badanie PALACE 2

<b>PALACE 2</b> (publikacja <i>Cutolo 2013</i> [72], <i>NCT01212757</i> [77])	
<b>METODYKA</b>	
<b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</b>	
(w badaniu uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg).	
<b>Opis metody randomizacji:</b> chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie);	
<b>Zaślepienie:</b> tak, potrójne	
<b>Opis metody zaślepienia:</b> w badaniu podano jedynie informację, iż zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników;	
<b>Opis utraty chorych z badania:</b> z 325 chorych zrandomizowanych do badania do 52. tygodnia utracono łącznie 67 (20,6%) chorych stosujących APR, PLC lub PLC/APR.	
<u>W 16. tygodniu utracono łącznie 40 (12,3%) chorych, w tym:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie APR utracono 21 (6,5%) chorych: 12 (3,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) chorych z powodu utraty skuteczności leczenia, 2 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,3%) chorego z powodu błędu w randomizacji i 1 (0,3%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania;</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono 19 (5,8%) chorych: 7 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,9%) z powodu utraty skuteczności, 3 (0,9%) z powodu błędu w randomizacji, 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,3%) chorego z innych powodów.</li> </ul>	
Do terapii APR w ramach fazy aktywnej badania włączono 134 chorych stosujących wcześniej APR i 69 chorych otrzymujących uprzednio PLC. <u>52. tygodnia badania nie ukończyło łącznie 27 (8,3%) chorych, w tym:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie APR utracono 20 (6,2%) chorych: 7 (2,2%) z powodu utraty skuteczności leczenia, 7 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z powodu niestosowania się do zaleceń i 1 (0,3%) chorego z innych powodów;</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono 7 (2,2%) chorych: 3 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (0,6%) z powodu utraty skuteczności.</li> </ul>	
W 16 tyg. wcześniejsze przeniesienie (ang. <i>early escape</i> ) zastosowano łącznie u 152 (%) chorych, w tym u 64 (%) w grupie APR i u 88 (%) chorych w grupie PLC.	
<b>Skala Jadad:</b> 4/5;	
<b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, tj. dla wszystkich chorych zrandomizowanych zgodnie ze wskazaniami w protokole badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;	
<b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;	
<b>Sponsor:</b> Celgene Corporation;	
<b>Liczba ośrodków:</b> b/d;	
<b>Okres obserwacji:</b> do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowo 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat;	
<b>Analiza statystyczna:</b> b/d;	
<b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i> .	
<b>POPULACJA</b>	
<b>Kryteria włączenia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>⊗ aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania);</li> <li>⊗ spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania;</li> <li>⊗ zastosowanie uprzednio terapii LMPCh;</li> <li>⊗ obecność innych zmian niż jedynie zmiany osiowe;</li> </ul>	

<b>PALACE 2</b> (publikacja <i>Cutolo 2013 [72], NCT01212757 [77]</i> )		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów;</li> <li>⊗ stosowanie antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>⊗ reakcja alergiczna na którykolwiek ze składników badanego leku w wywiadzie;</li> <li>⊗ antygen powierzchniowy WZW typu B i/lub WZW typu C w chwili kwalifikacji do badania;</li> <li>⊗ niepowodzenie terapii ŁZS przy zastosowaniu powyżej 3 leków i powyżej 1 biologicznego inhibitora TNF.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (APR30)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	162	159
Mężczyźni, n (%)	67 (41,4)	74 (46,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	50,5 (11,20)	51,2 (10,97)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	6,82 (7,592)	7,76 (8,254)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie</p> <p>Chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu (ang. <i>early escape</i>). Chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzielą na początku badania. Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1).</p> <p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę, leki z grupy NLPZ w stabilnych dawkach, leki narkotyczne oraz niskie dawki kortykosteroidów doustnych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70;</li> <li>⊗ dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;</li> <li>⊗ wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyniku, MCID);</li> <li>⊗ zmiana wyniku w skali SF-36;</li> <li>⊗ aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28;</li> <li>⊗ aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAI;</li> <li>⊗ nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS;</li> <li>⊗ ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES;</li> <li>⊗ ocena stopnia ciężkości zapalenia palców;</li> <li>⊗ PASI-50;</li> <li>⊗ PASI-75;</li> <li>⊗ zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki przedstawione dla grup APR 20 mg oraz PLC/APR (dotyczy oceny skuteczności do 52. tyg);</li> <li>⊗ wyniki przedstawione jako metaanalizy danych z 3 badań <i>PALACE</i></li> </ul>		

### 10.5.3 Badanie PALACE 3

<b>PALACE 3</b> (publikacja Edwards 2016 [74], abstrakt konferencyjny Edwards 2015 [73], abstrakt konferencyjny Birbara 2013a [75], NCT01212770 [78])
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (faza kontrolowana PLC), otwarte (faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia), wieloośrodkowe</b></p> <p>(w badaniu uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg).</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą zcentralizowanego systemu głosowego. Czynnikiem stratyfikującym było stosowanie w chwili rozpoczęcia badania LMPCh (tak vs nie) oraz powierzchnia ciała objęta zmianami łuszczycowymi (&lt;3% vs ≥3%);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> w badaniu podano jedynie informację, iż zaślepieniu poddano chorych, opiekunów, badaczy i osoby odpowiedzialne za analizę wyników;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z 336 chorych zrandomizowanych do badania do 52. tygodnia utracono łącznie 75 (22,3%) chorych stosujących APR, PLC lub PLC/APR.</p> <p><u>W 16. tygodniu utracono łącznie 45 (13,4%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie APR utracono 22 (6,5%) chorych: 8 (2,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,1%) chorych z powodu utraty skuteczności leczenia, 3 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,6%) chorych z innych powodów, 1 (0,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,3%) chorego z powodu naruszenia protokołu;</li> <li>• w grupie PLC utracono 23 (6,8%) chorych: 10 (3,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (1,8%) z powodu utraty skuteczności leczenia, 3 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,9%) z innych powodów i 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji.</li> </ul> <p><u>Z 291 chorych, którzy ukończyli 24. tydzień badania, leczenia nie kontynuowano u 13 (3,9%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie APR u 7 (2,1%) chorych: u 3 (0,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i u 4 (1,2%) chorych z powodu utraty skuteczności;</li> <li>• w grupie PLC u 6 (1,9%) chorych: u 1 (0,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u 3 (0,9%) chorych z powodu utraty skuteczności oraz u 2 (0,6%) chorych z innych powodów<sup>^</sup>.</li> </ul> <p>Do terapii APR w ramach fazy aktywnej włączono 138 chorych stosujących wcześniej APR i 72 chorych otrzymujących uprzednio PLC. <u>52. tygodnia badania nie ukończyło łącznie 17 (5,1%) chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie APR utracono 12 (3,6%) chorych: 5 (1,5%) z powodu utraty skuteczności, 3 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji i 1 (0,3%) z innych powodów;</li> <li>• w grupie PLC utracono 5 (1,5%) chorych: 2 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu 2 (0,6%) z powodu utraty skuteczności, 1 (0,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (0,6%) z innych powodów.</li> </ul> <p>W 16 tyg. wcześniejsze przeniesienie (ang. <i>early escape</i>) zastosowano łącznie u 150 (%) chorych, w tym u 53 (%) w grupie APR i u 97 (%) chorych w grupie PLC. Po 24 tyg. przeniesienie zastosowano łącznie u 90 (26,8%) chorych z grupy PLC.</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> wyniki dotyczące skuteczności dla 16. tygodni przedstawiono dla populacji ITT<sup>30</sup> tj. dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla 16. tyg. – chorzy z grupy PLC, u których przeprowadzono przeniesienie;</li> <li>• dla 24. tyg. – dla pozostałych chorych z grupy PLC i chorych przydzielonych do APR;</li> <li>• dla 0-52. tyg. – dla wszystkich chorych bez względu na to kiedy rozpoczęli stosowanie APR;</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p>

<sup>30</sup> N=168 chorych w grupie APR i N=168 chorych w grupie PLC



<b>PALACE 3</b> (publikacja Edwards 2016 [74], abstrakt konferencyjny Edwards 2015 [73], abstrakt konferencyjny Birbara 2013a [75], NCT01212770 [78])		
<b>Sponsor:</b> Celgene Corporation; <b>Liczba ośrodków:</b> b/d; <b>Okres obserwacji:</b> do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat; <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ; <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i> .		
POPULACJA		
<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>⊗ aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania);</li> <li>⊗ spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania;</li> <li>⊗ obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów;</li> <li>⊗ zastosowanie uprzednio konwencjonalnych LMPCh i/lub leczenia biologicznego;</li> <li>⊗ aktywne zmiany skórne;</li> <li>⊗ występowanie co najmniej 1 zmiany skórnej związanej z łuszczycą plackowatą (powierzchnia zmiany powyżej 2 cm);</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niepowodzenie terapii ŁZS przy zastosowaniu powyżej 3 LMPCh i powyżej 1 inhibitora TNF;</li> <li>⊗ występująca obecnie lub w zidentyfikowana w wywiadzie reumatyczna lub autoimmunologiczna choroba stawów;</li> <li>⊗ zaklasyfikowanie do IV klasy funkcjonalnej według klasyfikacji ACR (obecnie lub w wywiadzie);</li> <li>⊗ łuszczycza krostkowa, erytrodermiczna lub wysiewna;</li> <li>⊗ nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka skóry podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego lub wcześniej postaci raka szyjki macicy bez nawrotu w czasie 5 lat);</li> <li>⊗ fototerapia lub układowa terapia immunosupresyjna w czasie 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>⊗ zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, certolizumabu pegol lub tocilizumabu w czasie 12 tygodni przed randomizacją;</li> <li>⊗ zastosowanie alfaceptu lub ustekinumabu w czasie 24 tygodni przed randomizacją;</li> <li>⊗ zastosowanie uprzednio terapii APR;</li> <li>⊗ stosowanie LMPCh inne niż metotreksat, leflunomid lub sulfasalazyna w czasie 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>⊗ czynna postać gruźlicy, niecałkowicie wyleczona gruźlica lub poważne zakażenie w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (APR30)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	167	169
Mężczyźni, n (%)	79 (47,3)	78 (46,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,9 (11,4)	49,5 (11,6)
Rasa, n (%)	Biała	163 (97,6)
	Azjatycka	2 (1,2)
	Czarna	0 (0,0)
	Inna	2 (1,2)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	58 (34,7)
	Europa	78 (46,7)
	Pozostałe regiony świata	31 (18,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	83,7 (20,1)	84,5 (20,0)

<b>PALACE 3</b> (publikacja <i>Edwards 2016</i> [74], abstrakt konferencyjny <i>Edwards 2015</i> [73], abstrakt konferencyjny <i>Birbara 2013a</i> [75], <i>NCT01212770</i> [78])		
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,2 (6,4)	29,5 (6,4)
Czas występowania ŁZS, średnia (SD) [lata]	7,5 (7,6)	6,8 (6,5)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	11,6 (8,7)	11,1 (7,9)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	20,9 (14,4)	18,3 (14,9)
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,2 (0,67)	1,2 (0,63)
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD) [VAS]	56,5 (24,2)	56,1 (21,0)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD) [VAS]	56,1 (18,2)	52,8 (18,8)
Stężenie CRP, średni (SD) [mg/dl]	1,15 (1,88)	1,00 (1,35)
Aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP), średnia (SD)	4,6 (1,0)	4,5 (1,1)
Aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) < 2,6, n (%)	1 (0,6)	6 (3,6)
Czas występowania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	17,1 (12,1)	17,8 (13,3)
Zmiany łuszczycowe obejmujące ≥3% powierzchni ciała*, n (%)	92 (55,1)	94 (55,6)
Wynik w skali PASI*, średnia (SD)	7,9 (6,3)	7,6 (7,2)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych, n (%)	112 (67,1)	109 (64,5)
Wynik w skali MASES, średnia (SD)	4,4 (3,2)	4,4 (3,3)
Zapalenie palców ( <i>ang. dactylitis</i> ), n (%)	80 (47,9)	71 (42,0)
Stopień nasilenia zapalenia palców, średnia (SD)	4,1 (4,3)	3,9 (4,0)
Wcześniejsze stosowanie LMPCh, n (%)	124 (74,3)	121 (71,6)
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%)	43 (25,7)	48 (28,4)
Niepowodzenie terapii lekami biologicznymi, n (%)	14 (8,4)	12 (7,1)
Stosowanie LMPCh w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	101 (60,5)	101 (59,8)
Stosowanie metotreksatu (średnia dawka 14,75 mg/tydz.)	83 (49,7)	91 (53,8)
Stosowanie leflunomidu (średnia dawka 19,2 mg/tydz.)	8 (4,8)	5 (3,0)
Stosowanie sulfasalazyny (średnia dawka 1,96 mg/tydz.)	14 (8,4)	10 (5,9)
Stosowanie kortykosteroidów w chwili rozpoczęcia badania (średnia dawka 6,52 mg/dobę) <sup>^^</sup> , n (%)	23 (13,8)	16 (9,5)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie</p> <p>W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej).</p> <p>Chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu. Chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzieloną na początku badania.</p> <p>Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1). Następnie wszystkich chorych włączono do kolejnej podwójnie zaślepionej aktywnej fazy badania, trwającej 28 tygodni (łącznie do 52 tygodni).</p> <p><b>Terapia wspomagająca:</b> chorzy mogli w czasie trwania badania kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat podawany doustnie lub</p>		



**PALACE 3**

(publikacja *Edwards 2016* [74], abstrakt konferencyjny *Edwards 2015* [73], abstrakt konferencyjny *Birbara 2013a* [75], *NCT01212770* [78])

pozajelitowo w dawce nie przekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Po 24. tygodniu badania dozwolone było 1 obniżenie dawki LMPCh.

Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania).

W ramach terapii miejscowej dozwolone było jedynie zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszczeniowych opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów nie będących lekami (z wyjątkiem 24 godzin przed wizytą w ramach badania).

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70;
- ⊗ dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR;
- ⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- ⊗ wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyniku, MCID);
- ⊗ zmiana wyniku w skali SF-36;
- ⊗ aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28;
- ⊗ aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAI;
- ⊗ aktywność choroby oceniana za pomocą stężenia CRP;
- ⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza;
- ⊗ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza;
- ⊗ nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS;
- ⊗ zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów;
- ⊗ ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES;
- ⊗ ocena stopnia ciężkości zapalenia palców;
- ⊗ PASI-50;
- ⊗ PASI-75;
- ⊗ zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ wyniki przedstawione dla grup APR 20 mg oraz PLC/APR (dotyczy oceny skuteczności do 52. tyg. i 104 tyg.);
- ⊗ dane z wykresów przedstawione dla odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR bez porównania do PLC;
- ⊗ wyniki przedstawione jako metaanaliza danych z 3 badań *PALACE*

\*oceniało u chorych, u których zmiany łuszczycowe w chwili rozpoczęcia badania obejmowały co najmniej 3% powierzchni ciała i u których dostępne były dane (N=86 w grupie PLC i N=89 w grupie APR)

^^po przeliczeniu na dawkę prednizonu stosowanego doustnie

^wycofanie zgody przez chorego, utratę z okresu obserwacji, naruszenie protokołu badania, nie stosowanie się do zaleceń i inne

## 10.6 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do NMA

Tabela 193.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja	Komparator
ADEPT	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; superiority Jadad: 4/5	Do 24 tyg. (faza zaślepiona). Następnie chorzy mogli uczestniczyć w fazie otwartej.	Dorośli chorzy na umiarkowaną lub ciężką postać aktywnego ŁZS, definiowaną, jako występowanie co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych lub bolesnych stawów. Kryteria włączenia chorych obejmowały występowanie aktywnych skórnych zmian łuszczycowych lub łuszczycy oraz nieodpowiednią odpowiedź bądź nietolerancję leków z grupy NLPZ. Kryterium wykluczenia chorych stanowiło zaś m.in. stosowanie kiedykolwiek w przeszłości leków z grupy anty-TNF.			ADA w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień w postaci iniekcji podskórnych. Chorzy iniekcje wykonywali samodzielnie.	PLC podawane co drugi tydzień w postaci iniekcji podskórnych. Chorzy iniekcje wykonywali samodzielnie.
			Dane demograficzne				
			Parametr	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)		
			Liczba chorych	151	162		
			Mężczyźni, n (%)	85 (56,3)	89 (54,9)		
			Wiek, średnia (SD) [lata]	48,6 (12,5)	49,2 (11,1)		
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	9,8 (8,3)	9,2 (8,7)		
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	23,9 (17,3)	25,8 (18,0)		
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	14,3 (12,2)	14,3 (11,1)		
			Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,0 (0,6)	1,0 (0,7)		
			W czasie trwania badania chorzy mogli stosować metotreksat, jeśli był on przyjmowany przez co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania a chory otrzymywał dawkę stabilną przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją.				

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator	
Genovese 2007	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority Jadad: 5/5	Do 12 tyg. (faza zaślepienia). Następnie chorzy mogli uczestniczyć w fazie otwartej.	Dorośli chorzy na umiarkowaną lub ciężką postać aktywnego ŁZS, definiowaną, jako występowanie co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych lub bolesnych stawów. Kryteria włączenia chorych obejmowały występowanie aktywnych skórnych zmian związanych z przewlekłą łuszczycą plackowatą lub obecność łuszczycy plackowatej. Kryterium wykluczenia chorych stanowiło m.in. stosowanie kiedykolwiek w przeszłości leków z grupy anty-TNF. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali w przeszłości LMPCh i odnotowano u nich nieodpowiednią odpowiedź na leczenie.	ADA w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień w postaci iniekcji podskórnych.	PLC podawane co drugi tydzień w postaci iniekcji podskórnych.	
			Dane demograficzne			W czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać LMPCh (inne niż cyklosporyna lub takrolimus) pod warunkiem, że leki te były przyjmowane przez co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania, a dawka leków była stabilna przez ostatnie 4 tygodnie. U chorych stosujących stabilne dawki przez 4 tygodnie przed kwalifikacją do badania dozwolone było także stosowanie doustnych kortykosteroidów w czasie trwania badania (prednizon w dawce maksymalnie 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent).
			Parametr	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
			Liczba chorych	51	49	
			Mężczyźni, n (%)	29 (56,9)	25 (51,0)	
			Wiek, średnia (SD) [lata]	50,4 (11,0)	47,7 (11,3)	
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	7,5 (7,0)	7,2 (7,0)	
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	25,3 (18,3)	29,3 (18,1)	
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	18,2 (10,9)	18,4 (12,1)	
			Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	0,9 (0,5)	1,0 (0,7)	
GO-REVEAL	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority Jadad: 4/5	Do 24 tyg. (faza zaślepienia). Następnie chorzy mogli uczestniczyć w fazie otwartej.	Dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, definiowaną, jako występowanie co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów, ujemny czynnik reumatoidalny, co najmniej 1 podtyp ŁZS, łuszczycy palcowata ze zmianą mającą co najmniej 2 cm średnicy. Stosowanie kiedykolwiek w przeszłości leków z grupy anty-TNF nie było dozwolone.	GOL w dawce 50 mg podawany co 4 tygodnie w postaci iniekcji podskórnych.	PLC podawane co 4 tygodnie w postaci iniekcji podskórnych.	
				GOL w dawce 100 mg podawany co 4 tygodnie w postaci		

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja				Interwencja	Komparator
							iniekcji podskórnych.	
			Dane demograficzne				Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek metotreksatu, leków z grupy NLPZ i kortykosteroidów (prednizon w dawce 10 mg/dobę).	
			Parametr	Grupa badana (GOL 50 mg)	Grupa badana (GOL 100 mg)	Grupa kontrolna (PLC)		
			Liczba chorych	146	146	113		
			Mężczyźni, n (%)	89 (61,0)	86 (58,9)	69 (61,1)		
			Wiek, średnia (SD) [lata]	45,7 (10,7)	48,2 (10,9)	47,0 (10,6)		
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	7,2 (6,8)	7,7 (7,8)	7,6 (7,9)		
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	24,0 (17,1)	22,5 (15,7)	21,9 (14,7)		
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	14,1 (11,4)	12,0 (8,4)	13,4 (9,8)		
			Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	0,98 (0,65)	1,05 (0,62)	1,03 (0,55)		
IMPACT	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority Jadad: 5/5	Do 16 tyg. (faza zaślepienia). Następnie chorzy z PLC rozpoczęli stosowali INF.	Dorośli chorzy na ŁZS, u których wykazano niepowodzenie leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 LMPCh. Kryterium włączenia chorych była obecność aktywnej, obwodowej wielostawowej łuszczycy definiowanej jako obecność co najmniej 5 tkliwych lub obrzękniętych stawów, OB $\geq$ 28 mm/godzinę, stężenie CRP $\geq$ 15 mg/l i/lub poranna sztywność stawów trwająca co najmniej 45 minut. Jednym z kryteriów wykluczenia z badania było wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa .				INF podawano w fiolkach o objętości 20 ml zawierających 100 mg liofilizowanego koncentratu. Infuzje podawano przez 2 godziny (dostęp do żyły obwodowej).	PLC podawano w identycznej formulacji jak INF. Infuzje podawano przez 2 godziny (dostęp do żyły obwodowej).
			Dane demograficzne				W czasie trwania badania chorzy mogli	

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja	Komparator
			Parametr	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)		
			Liczba chorych	52	52	stosować 1 z LMPCh (metotreksat z kwasem foliowym, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksycholochina, złoto podawane domięśniowo, penicylamina, azatiopryna (jeśli chory stosował leczenie przed kwalifikacją do badania musiał otrzymywać w czasie trwania badania stabilną dawkę LMPCh. Dozwolone było także stosowanie doustnych kortykosteroidów i leków z grupy NLPZ (konieczna stabilna dawka przez co najmniej 2 tygodnie przed kwalifikacją).	
			Mężczyźni, n (%)	30 (57,7)	30 (57,7)		
			Wiek, średnia (SD) [lata]	45,7 (11,1)	45,2 (9,7)		
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	11,7 (9,8)	11,0 (6,6)		
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	23,7 (13,7)	20,4 (12,1)		
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	14,6 (7,5)	14,7 (8,2)		
			Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,2 (0,7)	1,2 (0,7)		
			IMPACT 2	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority Jadad: 5/5	Do 24 tyg. (faza zaślepienia).		
Dane demograficzne						W czasie badania chorzy mogli stosować metotreksat w dawce do 25 mg/tydzień (o ile leczenie rozpoczęto co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem leku badanego i przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania stosowano	
Parametr	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)					
Liczba chorych	100	100					

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja	Komparator
			Mężczyźni, n (%)				
			Mężczyźni, n (%)	71 (71,0)	51 (51,0)	stabilną dawkę metotreksatu). Doustne kortykosteroidy były dozwolone w stabilnej dawce (ekwiwalent wynoszący nie więcej niż 10 mg prednizonu/dobę). Dozwolone było stosowanie w obrębie twarzy i pachwin miejscowych kortykosteroidów o niskiej aktywności.	
			Wiek, średnia (SD) [lata]	47,1 (12,8)	46,5 (11,3)		
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	8,4 (7,2)	7,5 (7,8)		
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	24,6 (14,1)	25,1 (13,3)		
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	13,9 (7,9)	14,4 (8,9)		
			Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)		
<i>Mease 2000</i>	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; superiority Jadad: 5/5	Do 12 tyg. (faza zaślepiona).	Dorośli chorzy na ŁZS, u których wykazano niepowodzenie leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 leku z grupy NLPZ. Kryterium włączenia chorych była obecność aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako obecność co najmniej 3 tkliwych, bolesnych lub obrzękniętych stawów.			ETA w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (podanie podskórne)	PLC podawano w identycznej formulacji jak ETA.
			Dane demograficzne			W czasie badania chorzy mogli stosować metotreksat w dawce do 25 mg/tydzień (o ile i co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania stosowano stabilną dawkę metotreksatu). Kortykosteroidy były dozwolone jeśli dawka nie przekraczała dawki prednizonu 10 mg/dobę i dawka ta była stabilna przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszym podaniem leku badanego i w czasie badania była utrzymana na stałym poziomie.	
			Parametr	Grupa badana (ETA)	Grupa kontrolna (PLC)		
			Liczba chorych	30	30		
			Mężczyźni, n (%)	16 (53,3)	18 (60,0)		
			Wiek, mediana (zakres) [lata]	46,0 (30,0; 70,0)	43,5 (24,0; 63,0)		
			Czas trwania ŁZS, mediana (zakres) [lata]	9,0 (1,0; 31,0)	9,5 (1,0; 30,0)		
			Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	7,7 (b/d)	7,2 (b/d)		
			Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	14,2 (b/d)	15,4 (b/d)		
			Wynik w skali HAQ-DI,	1,23 (b/d)	1,18 (b/d)		

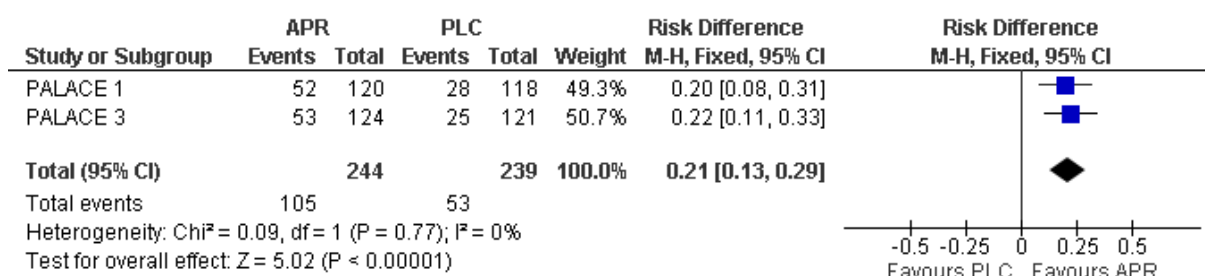
Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja	Komparator
			średnia (SD)				
Mease 2004	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority Jadad: 4/5	Do 24 tyg. (faza zaślepienia). Następnie chorzy mogli uczestniczyć w fazie otwartej.	Dorośli chorzy na ŁZS, u których wykazano niepowodzenie leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 leku z grupy NLPZ. Kryterium włączenia chorych była obecność aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako obecność co najmniej 3 tkliwych lub obrzękniętych stawów. Stabilna łuszczyca plackowata ze zmianą mającą co najmniej 2 cm średnicy.			ETA w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (podanie podskórne).	PLC podawano w identycznej formulacji jak ETA.
			Dane demograficzne				
			Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna		
			Liczba chorych	101	104		
			Mężczyźni, n (%)	58 (57,4)	47 (45,2)		
			Wiek, średnia (SD) [lata]	47,6 (b/d)	47,3 (b/d)		
			Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	9,0	9,2		
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SE)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	W czasie trwania badania chorzy mogli kontynuować terapię metotreksatem o ile przed rozpoczęciem badania przez co najmniej 2 miesiące stosowano stabilną dawkę metotreksatu (25 mg/tydzień). Kortykosteroidy były dozwolone jeśli dawka nie przekraczała dawki prednizonu 10 mg/dobę i dawka ta była stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku badanego i w czasie badania była utrzymana na stałym poziomie. Terapia miejscowa mogła być stosowana jeśli dotyczyła okolicy głowy, pach i pachwin.				

## 10.7 Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania apremilastu względem placebo

### 10.7.1 Ocena skuteczności – chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi

Rysunek 6.

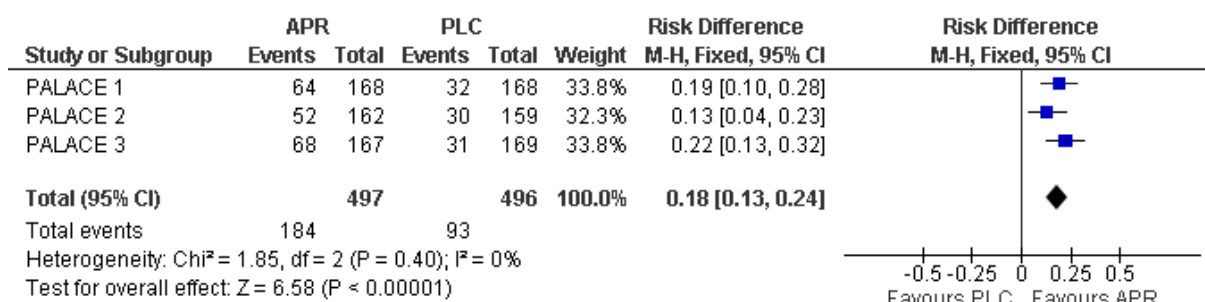
Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD)



### 10.7.2 Ocena skuteczności – populacja ogółem i pozostałe podgrupy chorych

Rysunek 7.

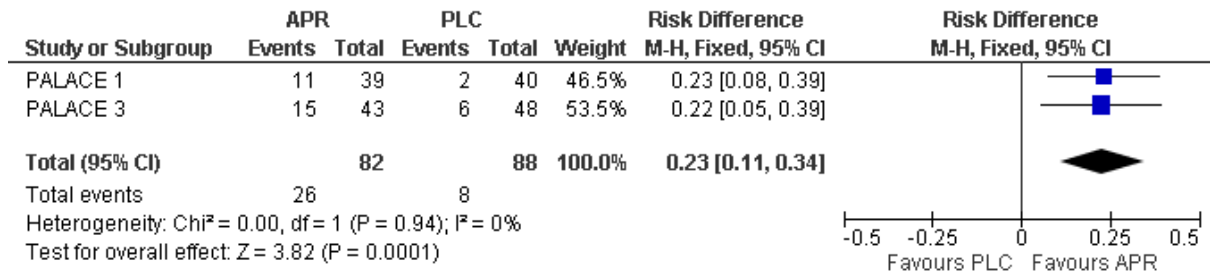
Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem





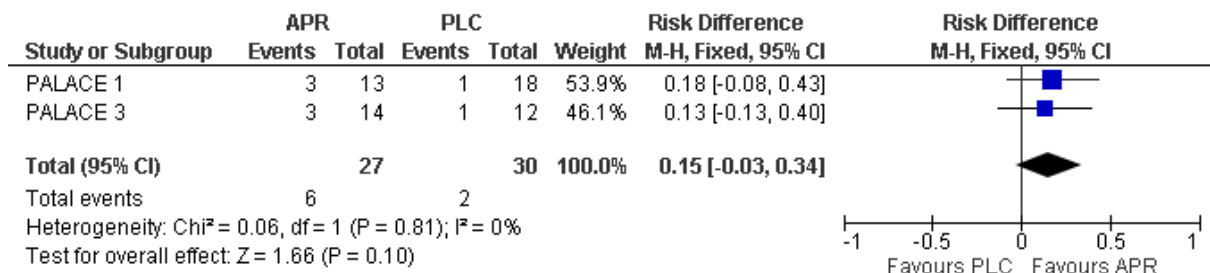
**Rysunek 8.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – chorzy leczeni wcześniej lekami biologicznymi**



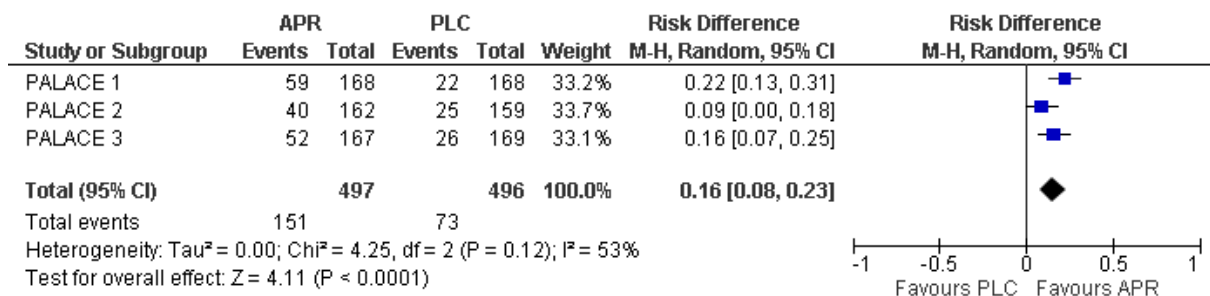
**Rysunek 9.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – chorzy po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi**



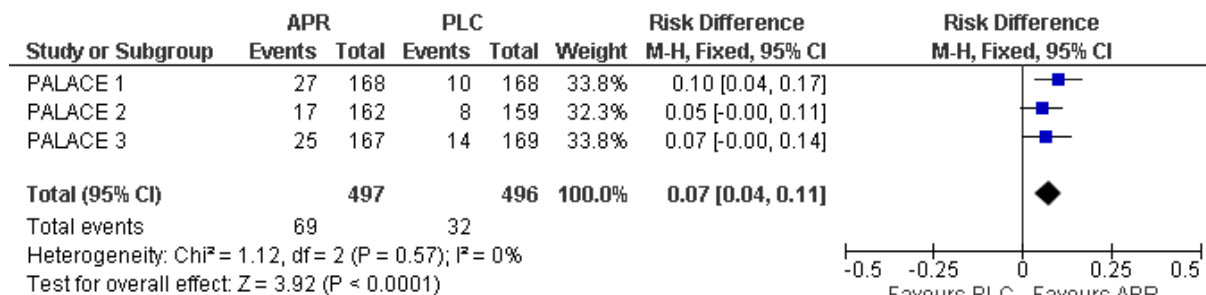
**Rysunek 10.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



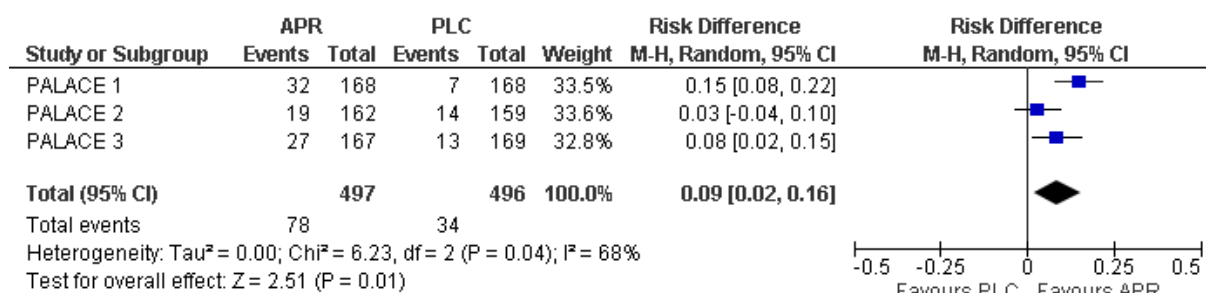
**Rysunek 11.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



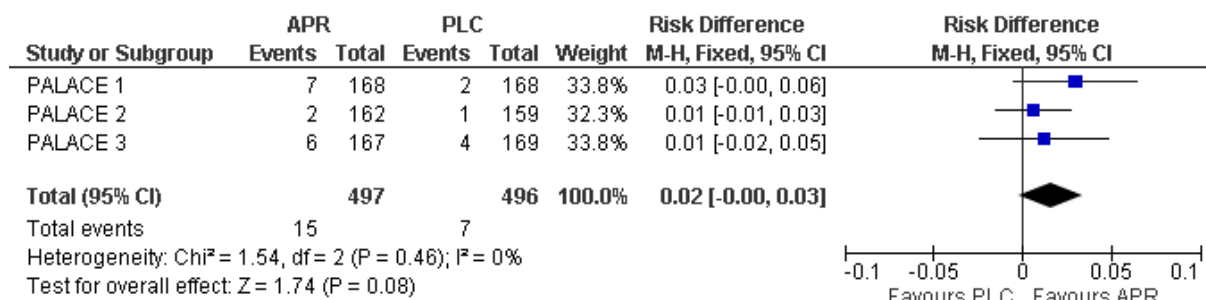
**Rysunek 12.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



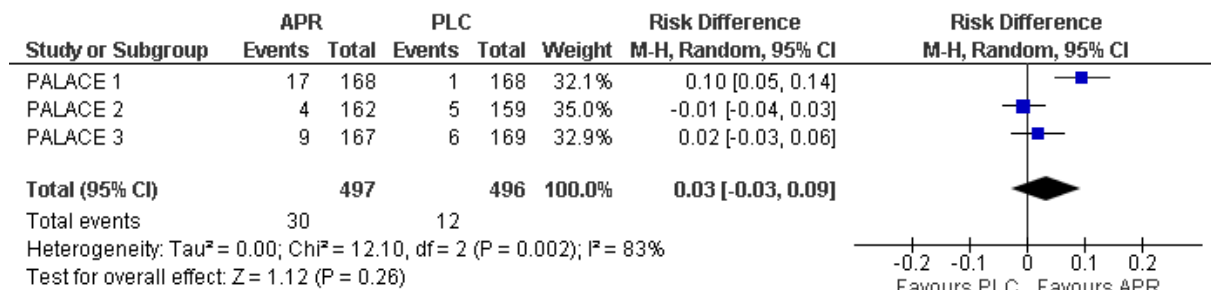
**Rysunek 13.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



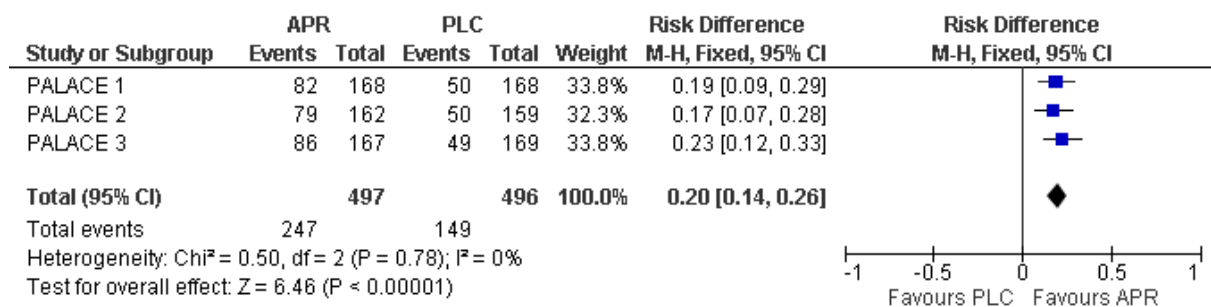
**Rysunek 14.**

**Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



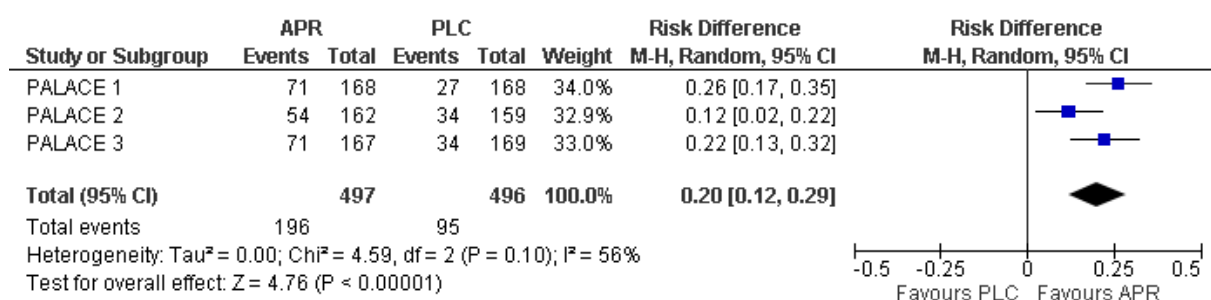
**Rysunek 15.**

**Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



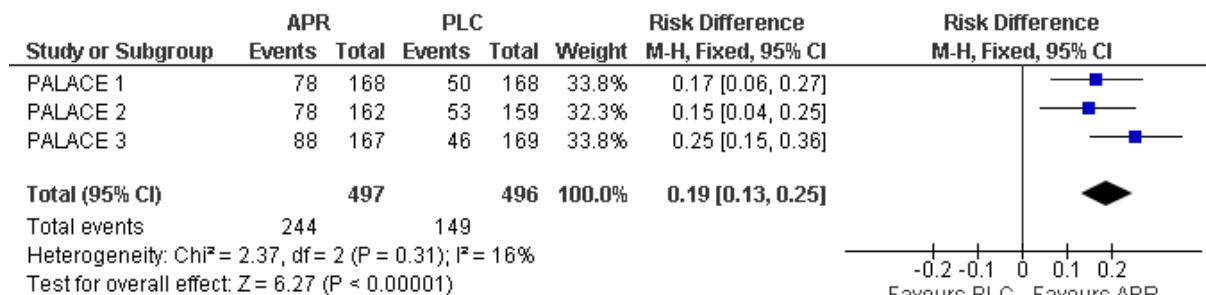
**Rysunek 16.**

**Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



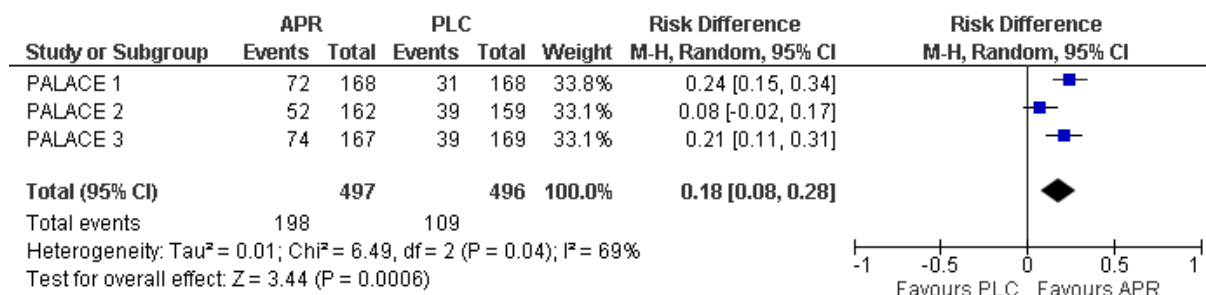
**Rysunek 17.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



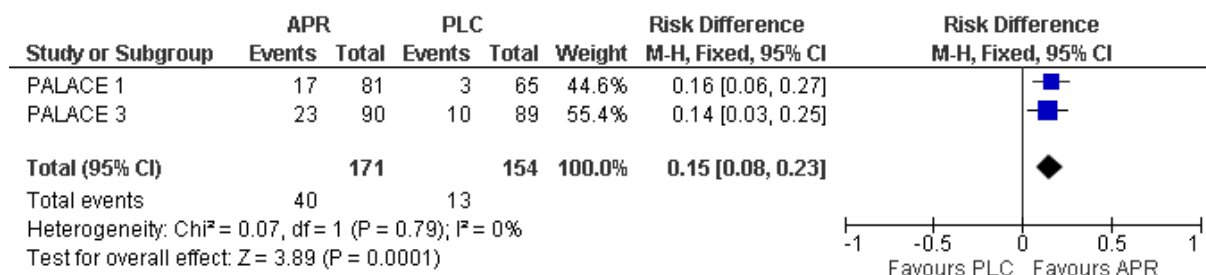
**Rysunek 18.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**

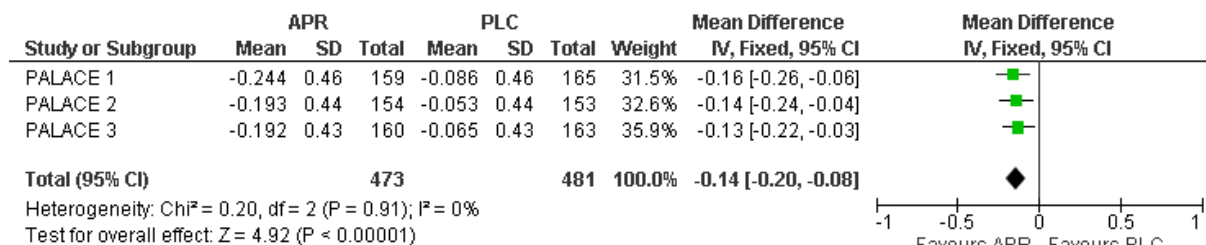


**Rysunek 19.**

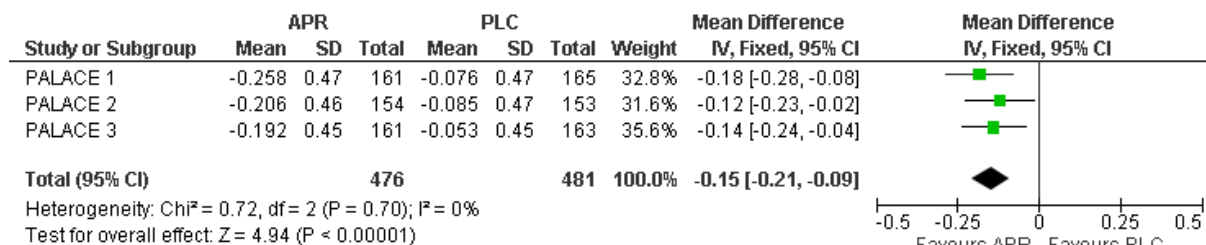
**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



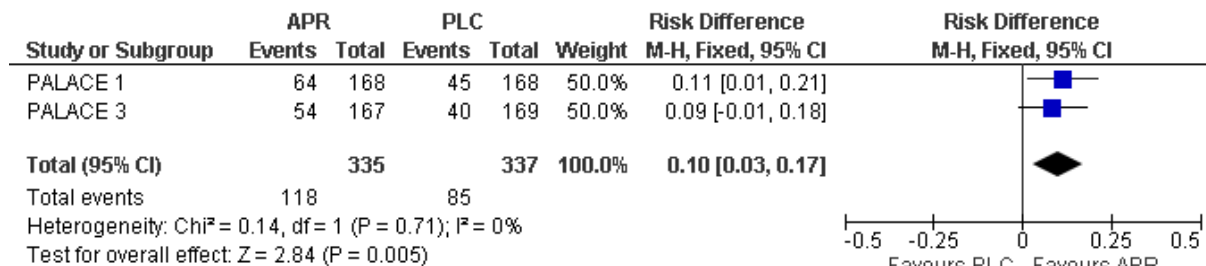
**Rysunek 20.**  
Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach – populacja ogółem



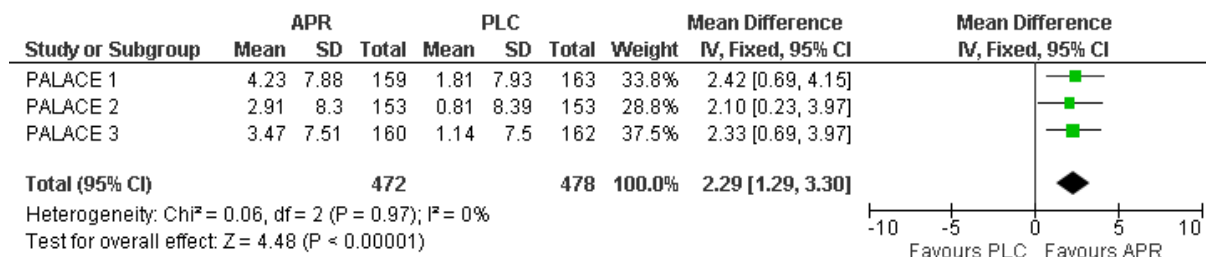
**Rysunek 21.**  
Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 24 tygodniach – populacja ogółem



**Rysunek 22.**  
Liczba chorych, u których odnotowano minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) o co najmniej 30 punktów w skali HAQ-DI po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem

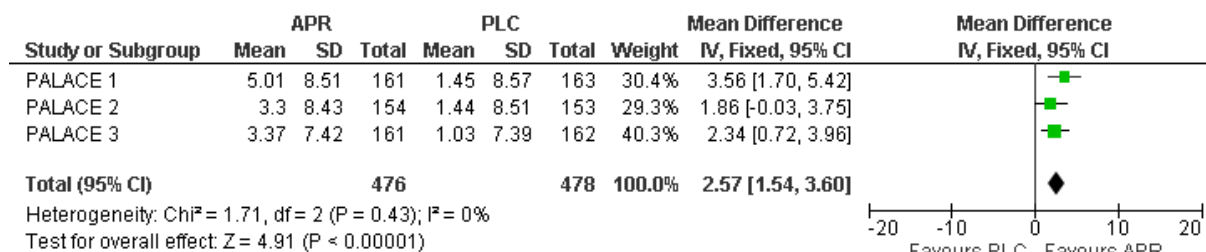


**Rysunek 23.**  
Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 16 tygodniach – populacja ogółem



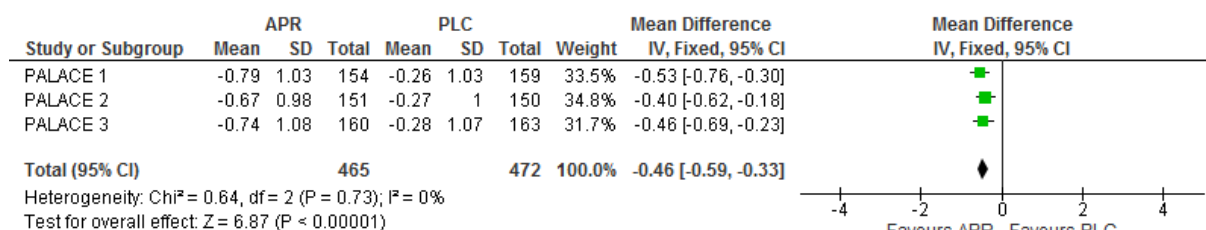
Rysunek 24.

Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 24 tygodniach – populacja ogółem



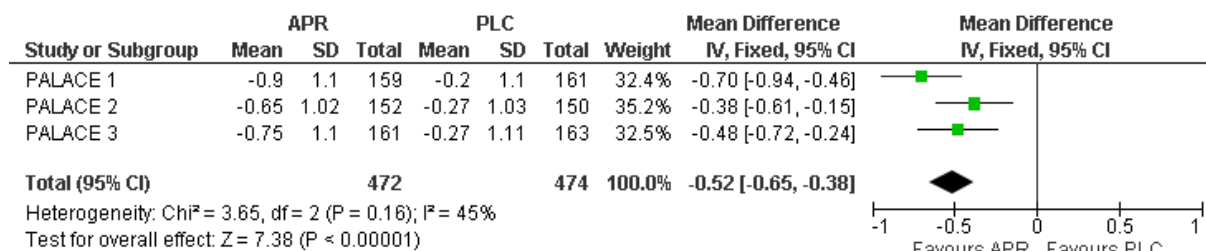
Rysunek 25.

Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 16 tygodniach – populacja ogółem



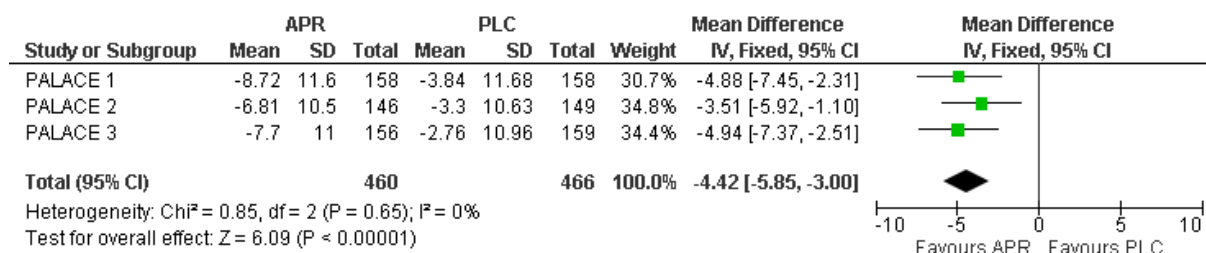
Rysunek 26.

Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 24 tygodniach – populacja ogółem



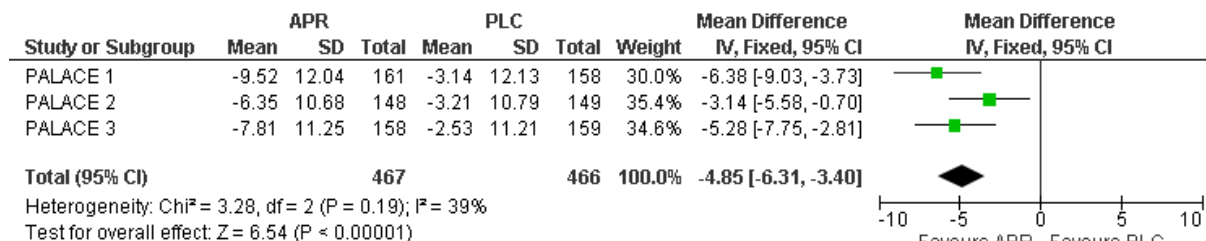
Rysunek 27.

Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI po 16 tygodniach – populacja ogółem



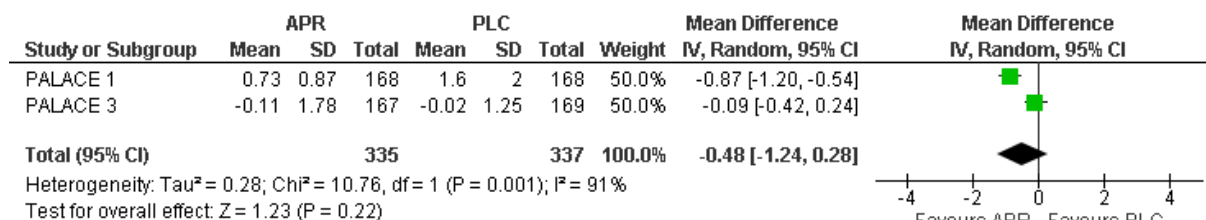
**Rysunek 28.**

**Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI po 24 tygodniach – populacja ogółem**



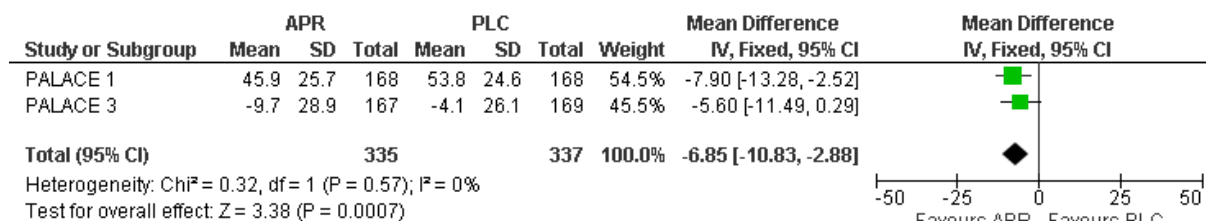
**Rysunek 29.**

**Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą stężenia CRP po 16 tygodniach – populacja ogółem**



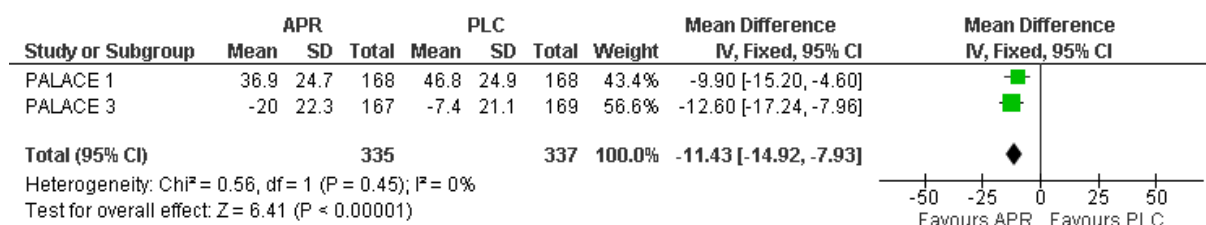
**Rysunek 30.**

**Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego po 16 tygodniach – populacja ogółem**

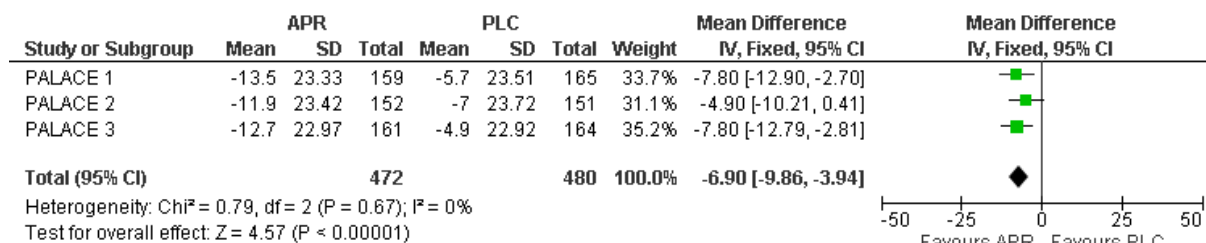


**Rysunek 31.**

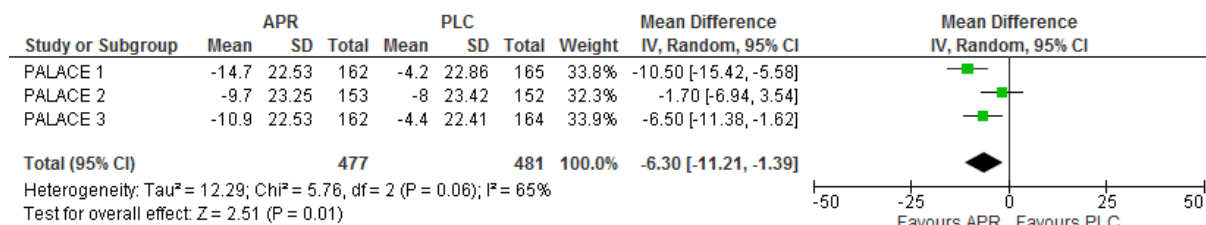
**Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza po 16 tygodniach – populacja ogółem**



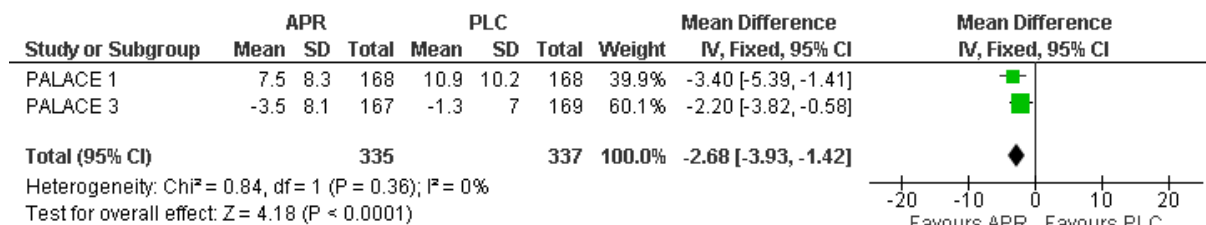
**Rysunek 32.**  
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 16 tygodniach – populacja ogółem



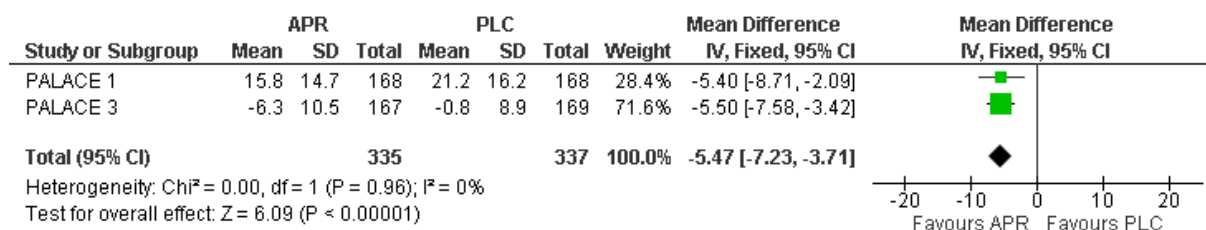
**Rysunek 33.**  
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 24 tygodniach – populacja ogółem



**Rysunek 34.**  
Zmiana liczby obrzękniętych stawów po 16 tygodniach – populacja ogółem



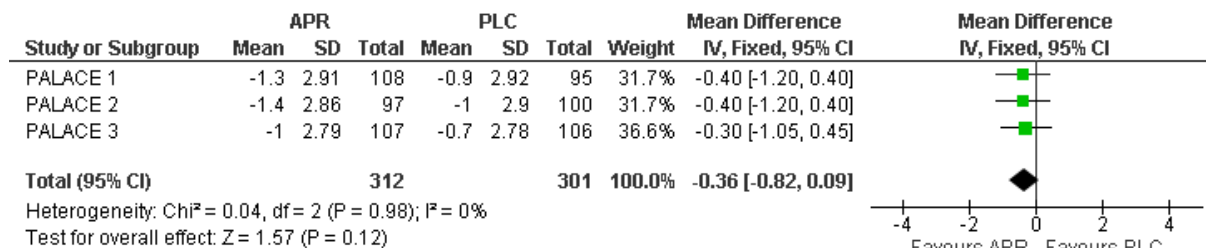
**Rysunek 35.**  
Zmiana liczby tkliwych stawów po 16 tygodniach – populacja ogółem





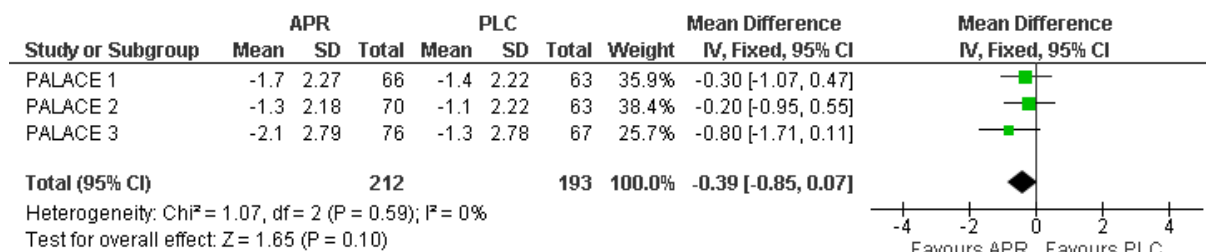
**Rysunek 36.**

**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES po 16 tygodniach – populacja ogółem**



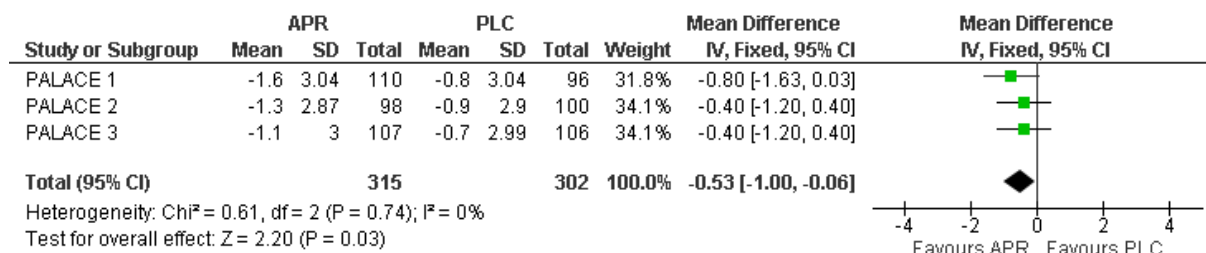
**Rysunek 37.**

**Zmiana oceny stopnia ciężkości zapalenia palców po 16 tygodniach – populacja ogółem**



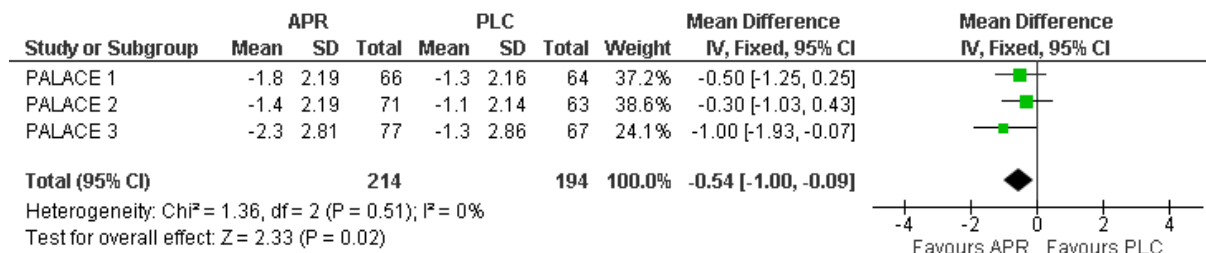
**Rysunek 38.**

**Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie skali MASES po 24 tygodniach – populacja ogółem**



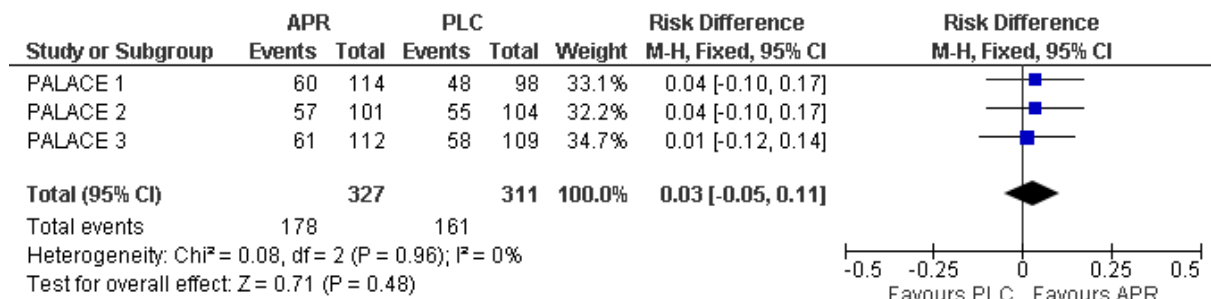
**Rysunek 39.**

**Zmiana oceny stopnia ciężkości zapalenia palców po 24 tygodniach – populacja ogółem**



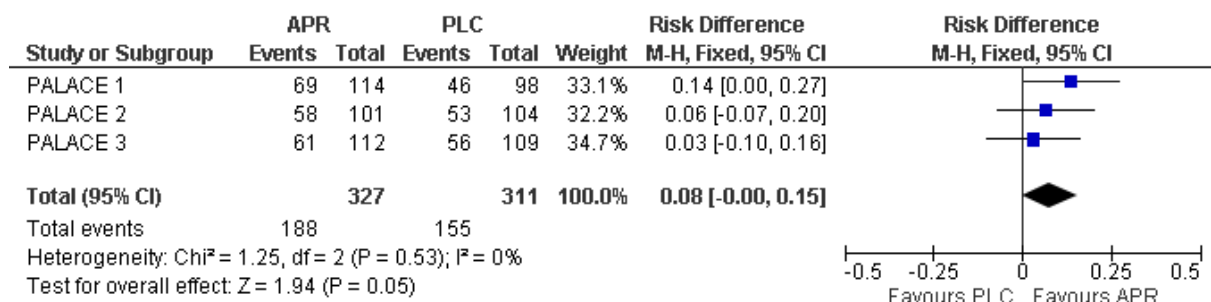
**Rysunek 40.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



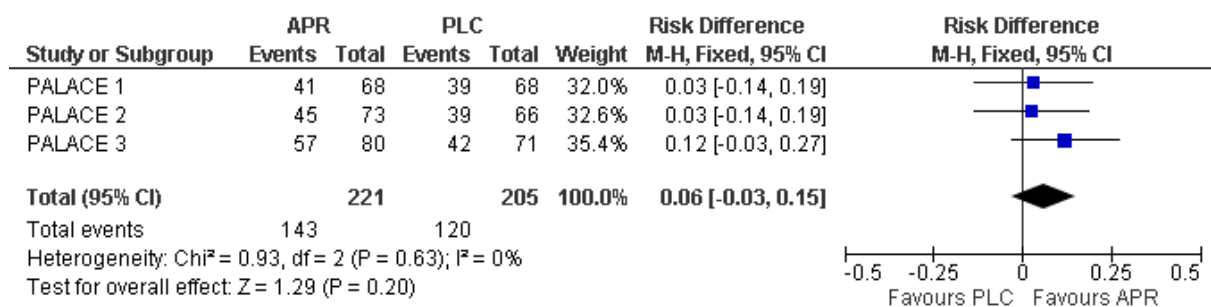
**Rysunek 41.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



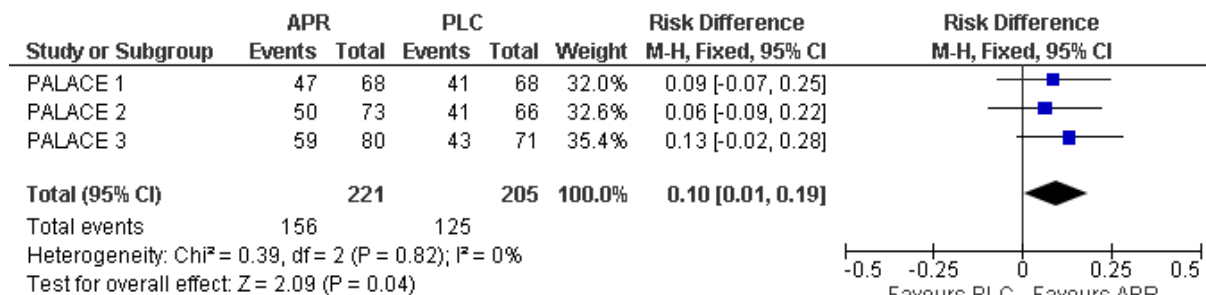
**Rysunek 42.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



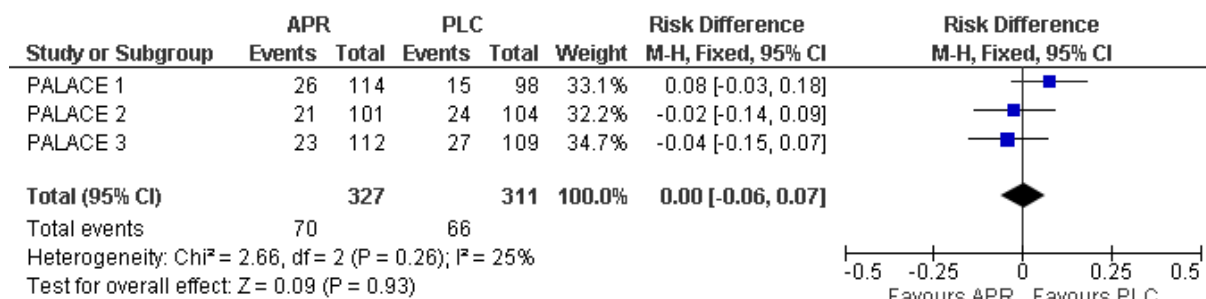
**Rysunek 43.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



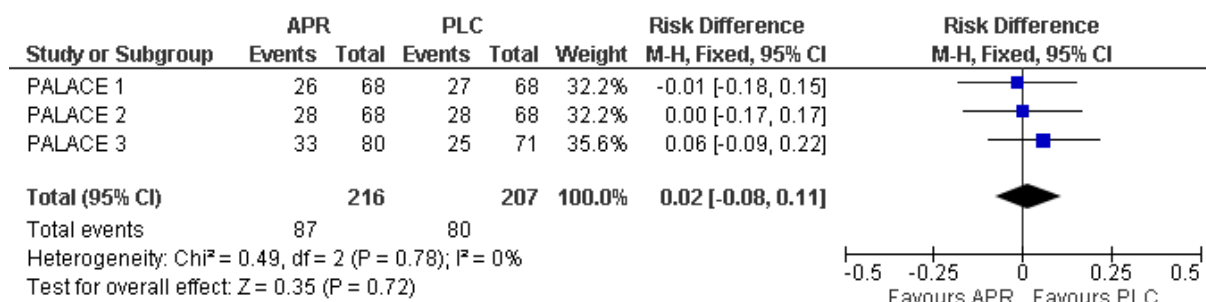
**Rysunek 44.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



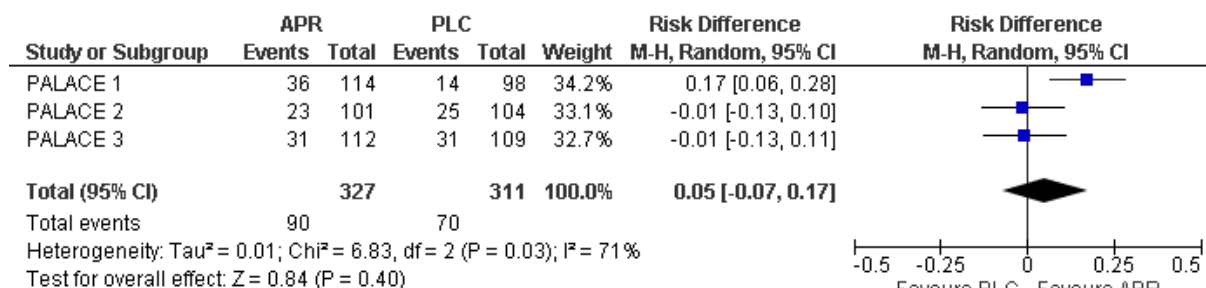
**Rysunek 45.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



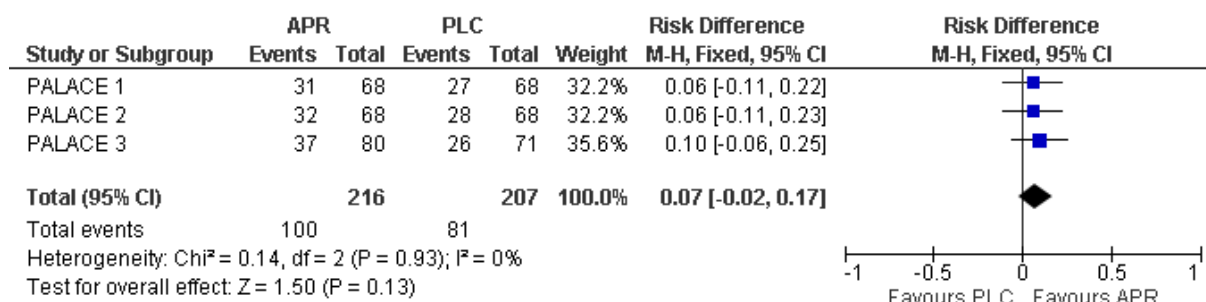
**Rysunek 46.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



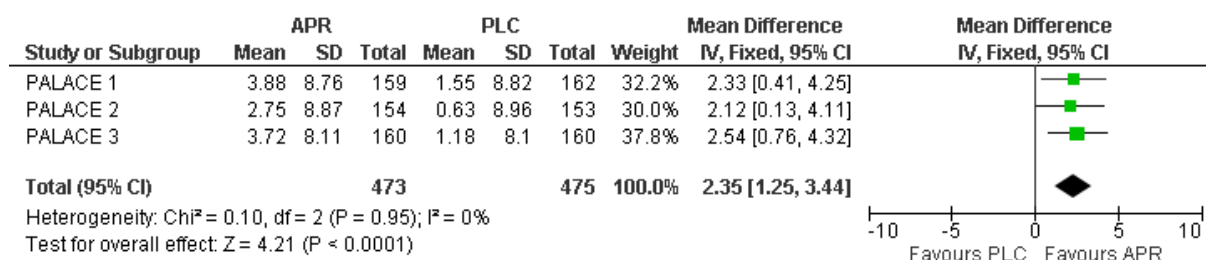
**Rysunek 47.**

**Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**

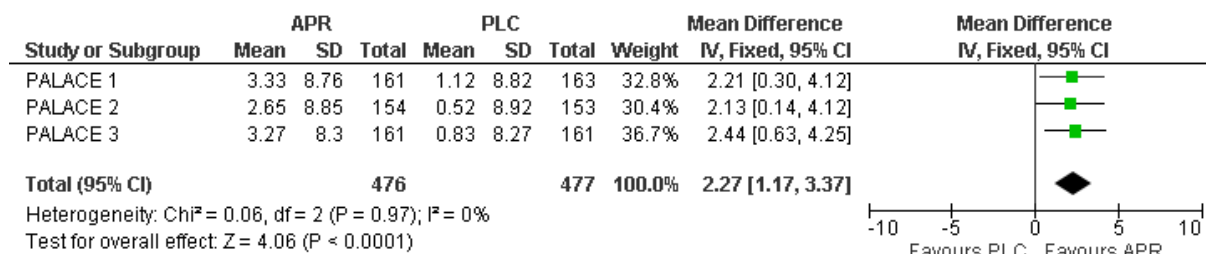


**Rysunek 48.**

**Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 16 tygodniach – populacja ogółem**

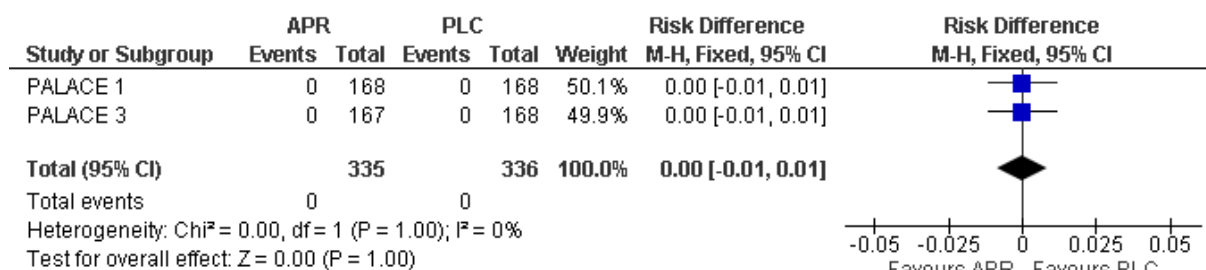


**Rysunek 49.**  
Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 24 tygodniach – populacja ogółem

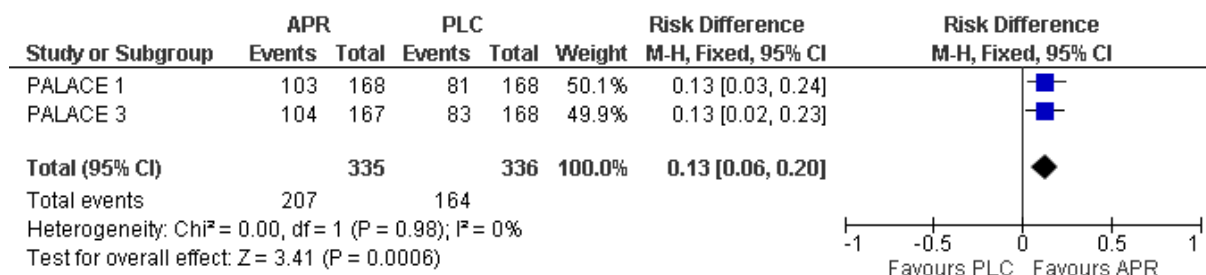


### 10.7.3 Ocena bezpieczeństwa – populacja ogółem

**Rysunek 50.**  
Liczba chorych, u których wystąpił zgon w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem

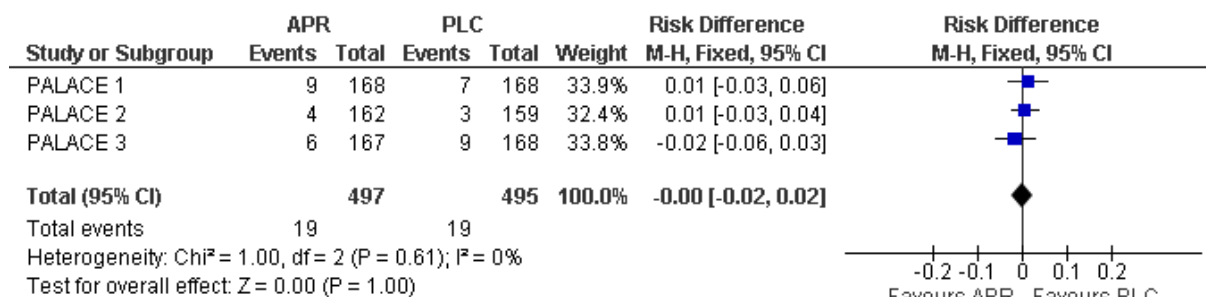


**Rysunek 51.**  
Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



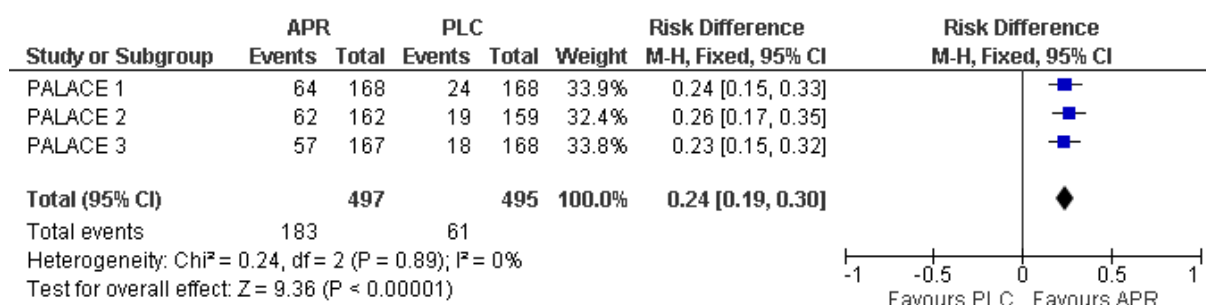
**Rysunek 52.**

**Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



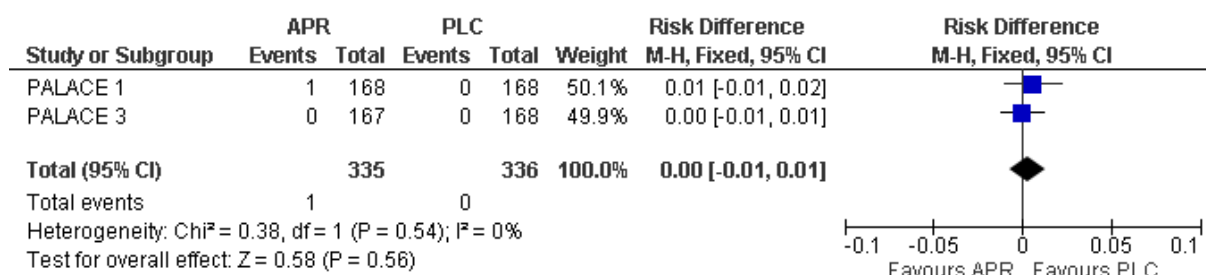
**Rysunek 53.**

**Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



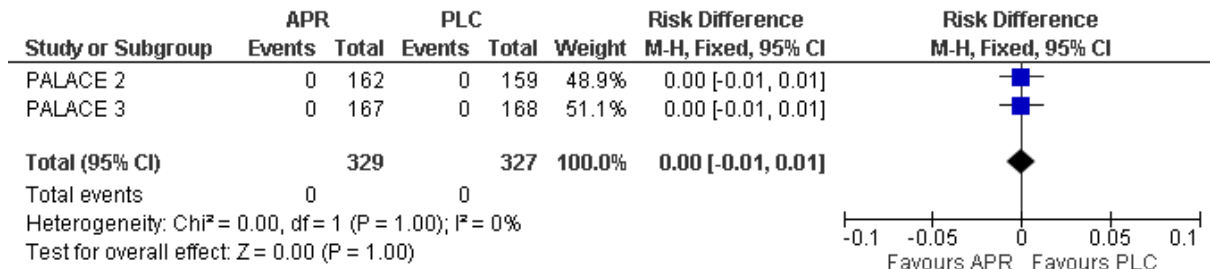
**Rysunek 54.**

**Liczba chorych, u których wystąpił rak piersi (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



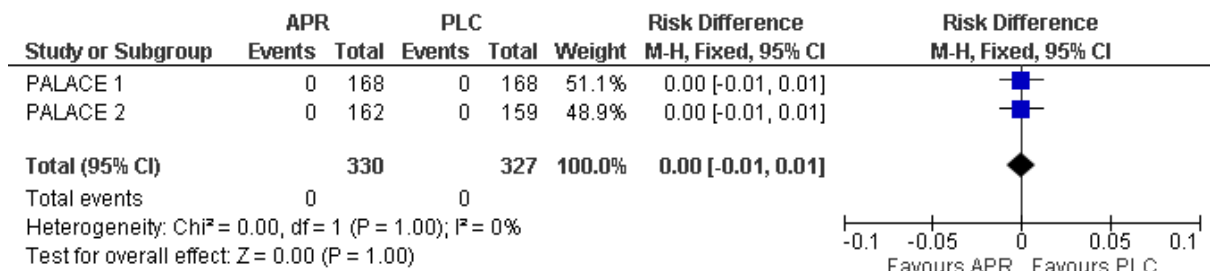
**Rysunek 55.**

**Liczba chorych, u których wystąpił łagodny guz tarczycy (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



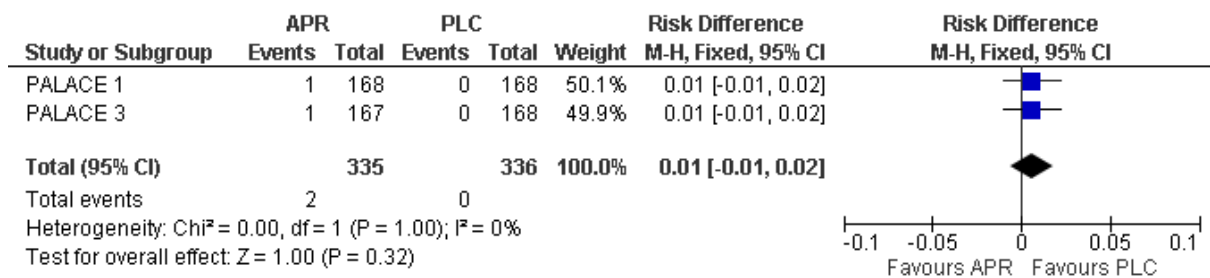
**Rysunek 56.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła depresja (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



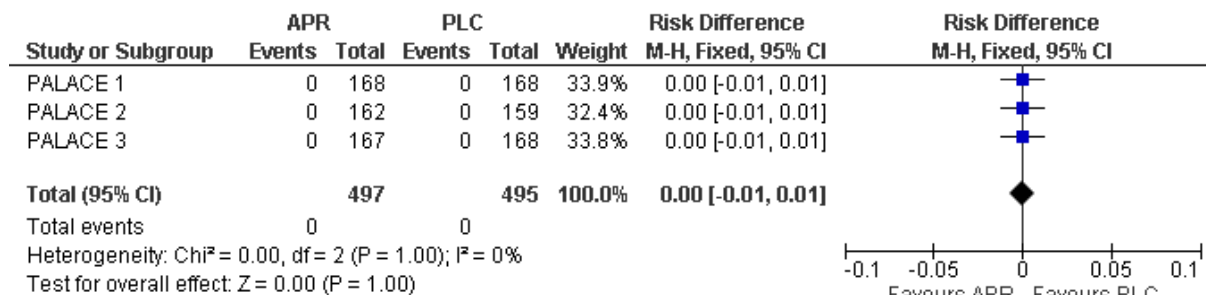
**Rysunek 57.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło migotanie przedsionków (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



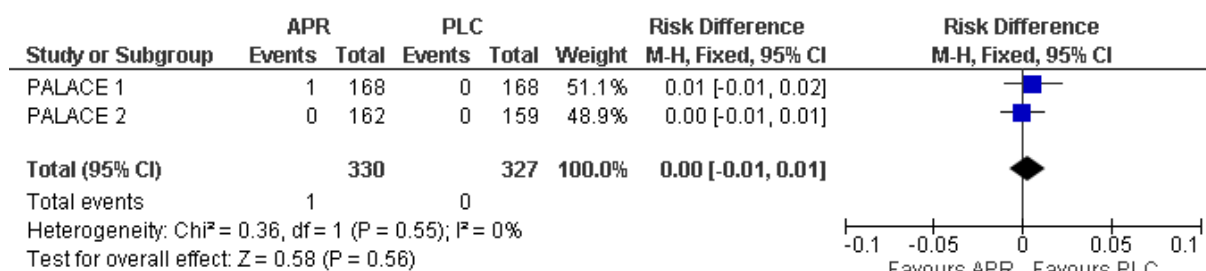
**Rysunek 58.**

**Liczba chorych, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



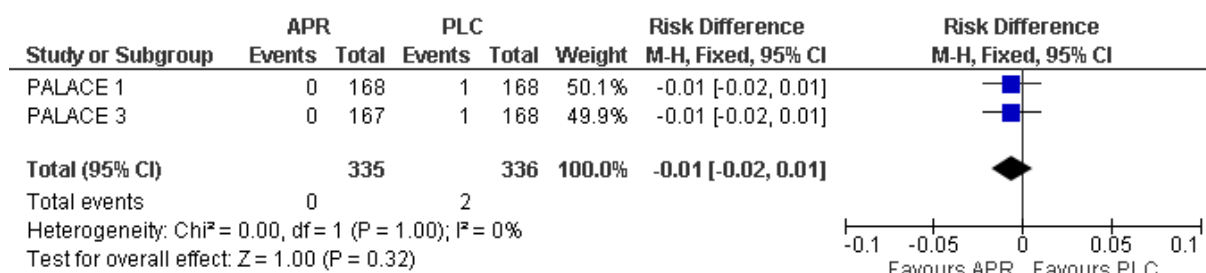
**Rysunek 59.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła zakrzepica żył głębokich (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



**Rysunek 60.**

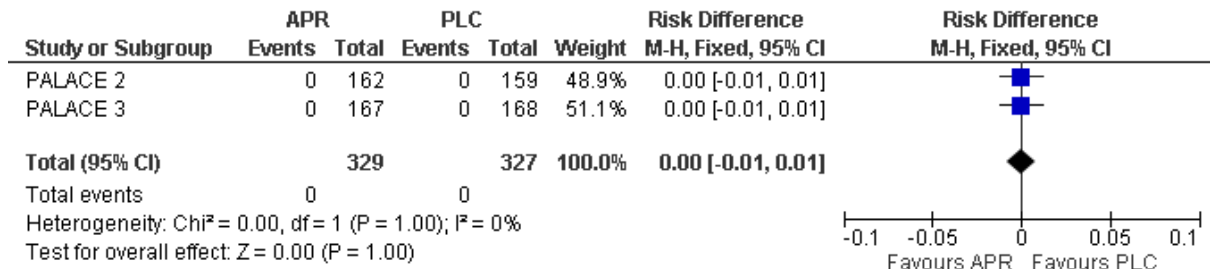
**Liczba chorych, u których wystąpił przełom naciśnieniowy (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**





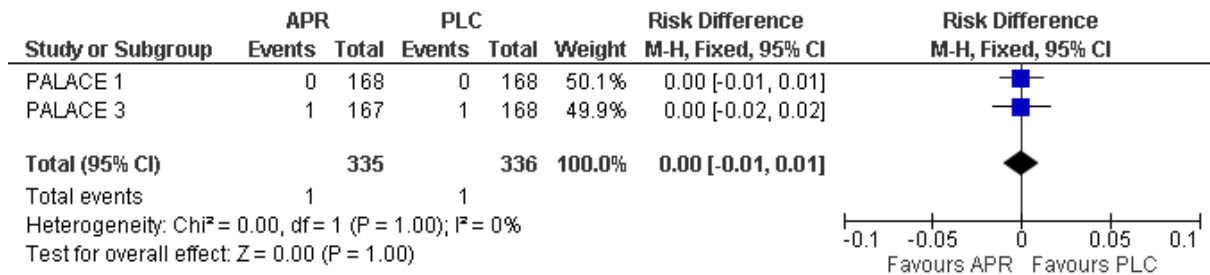
**Rysunek 61.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła zakrzepica tętnicza kończyn (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



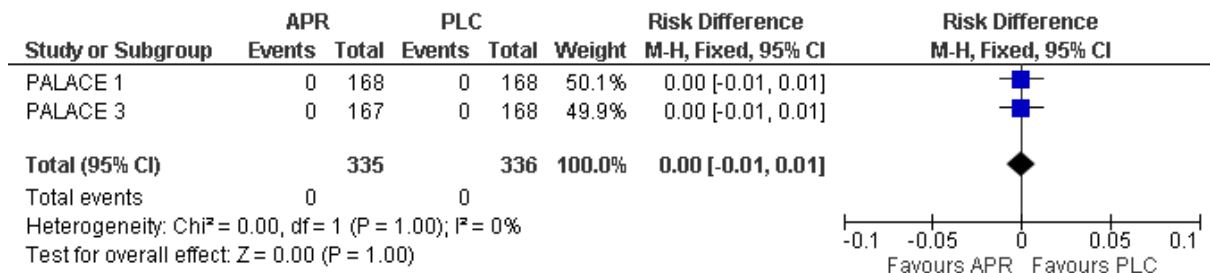
**Rysunek 62.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła kamica żółciowa (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



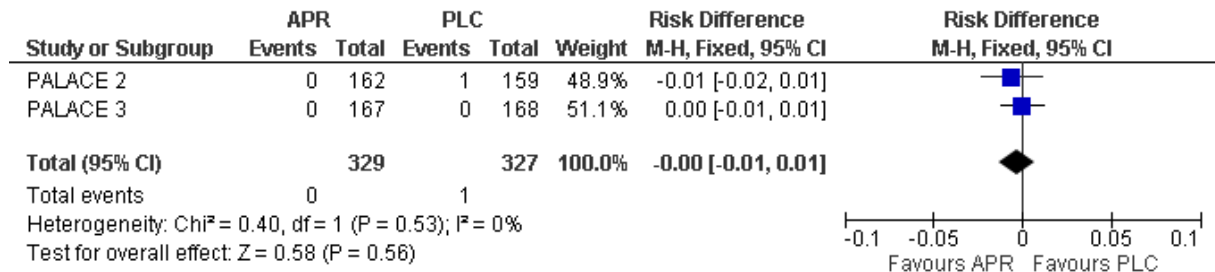
**Rysunek 63.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie kości i stawów (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



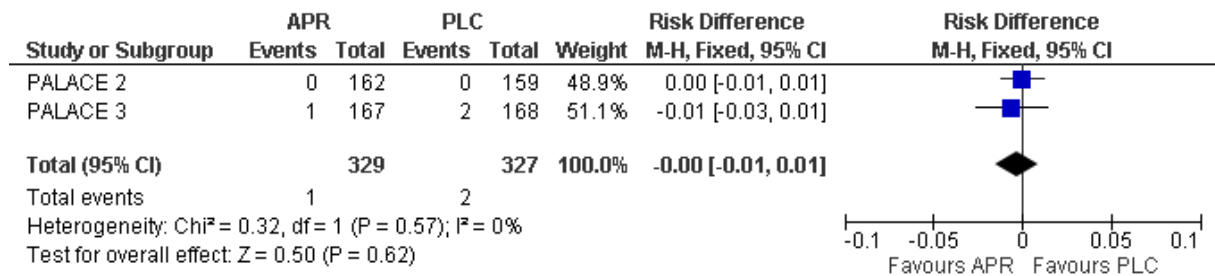
**Rysunek 64.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło wysunięcie dysku międzykręgowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



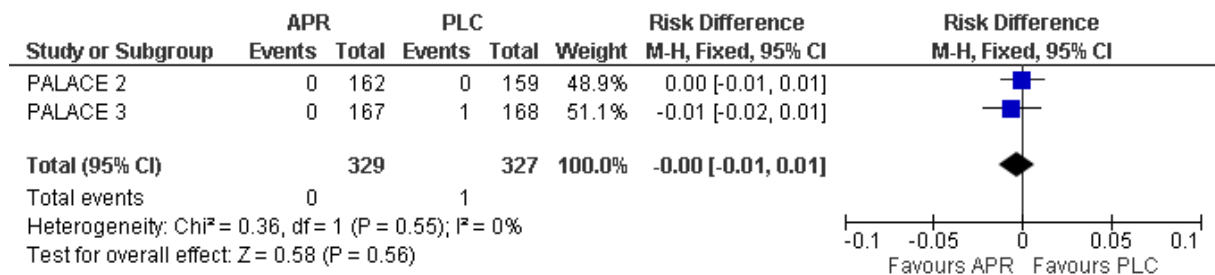
**Rysunek 65.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła artropatia łuszczykowa (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



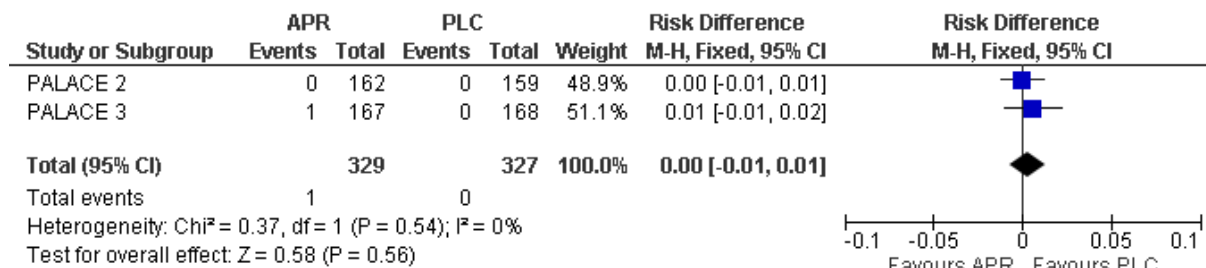
**Rysunek 66.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło złamanie kostki (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



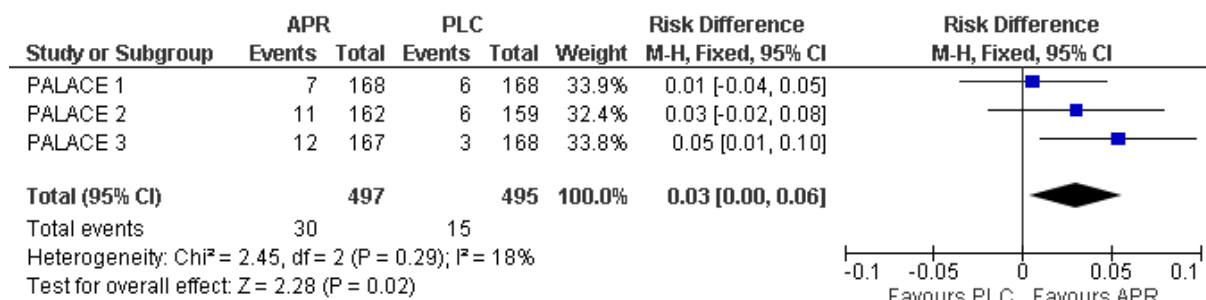
**Rysunek 67.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła kontuzja (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



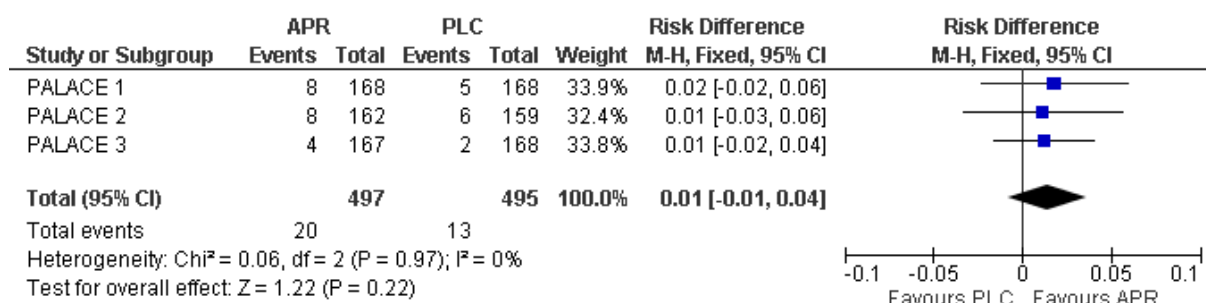
**Rysunek 68.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



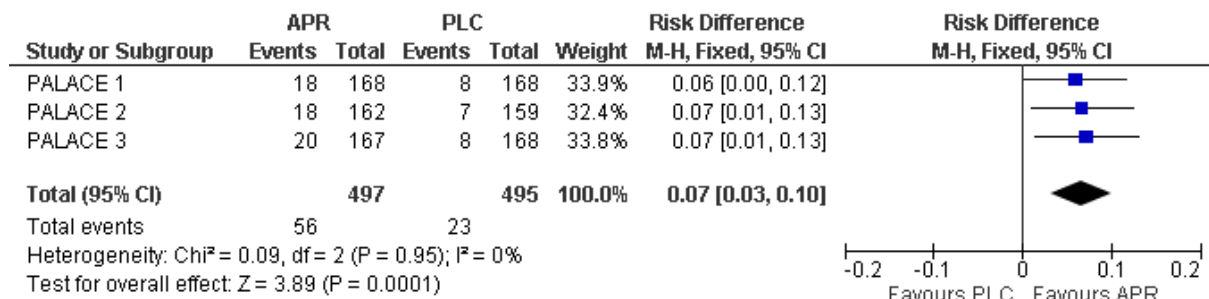
**Rysunek 69.**

**Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



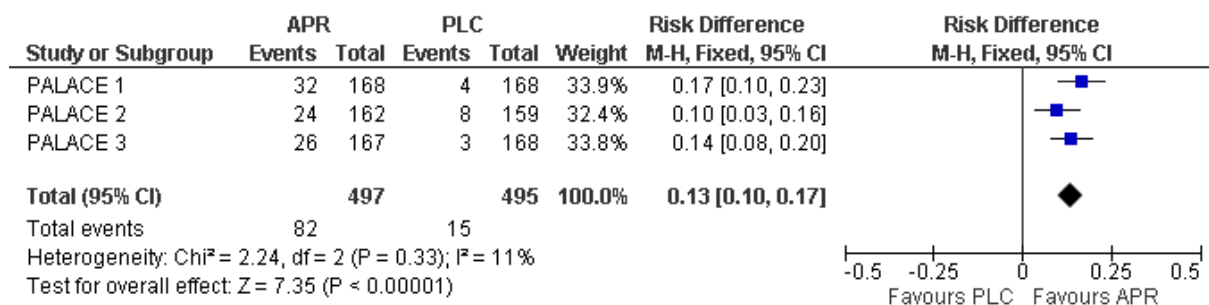
**Rysunek 70.**

**Liczba chorych, u których wystąpił ból głowy (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



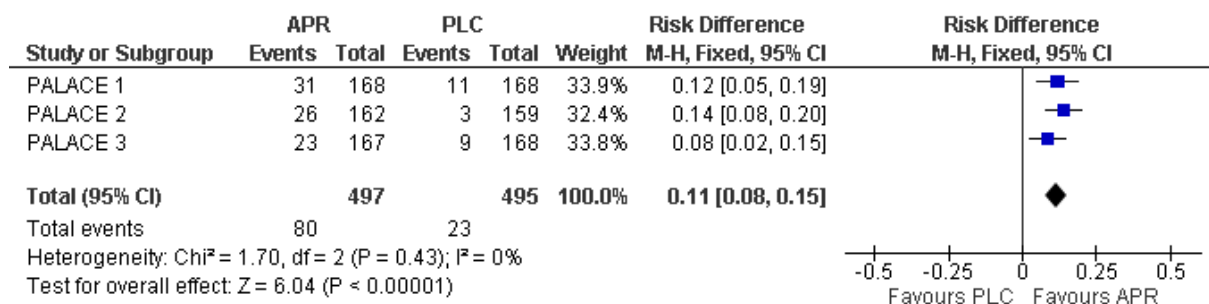
**Rysunek 71.**

**Liczba chorych, u których wystąpiła biegunka (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



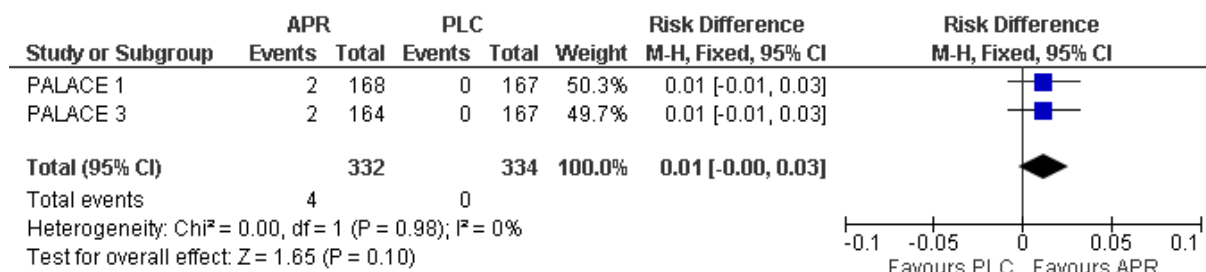
**Rysunek 72.**

**Liczba chorych, u których wystąpiły nudności (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



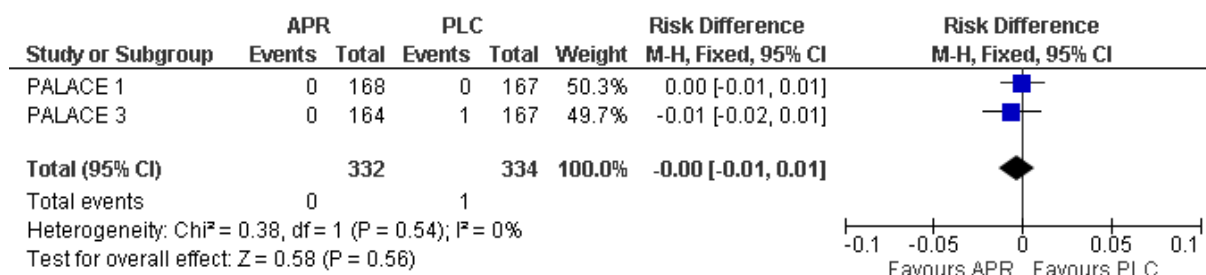
**Rysunek 73.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie ALAT >150 [U/l] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



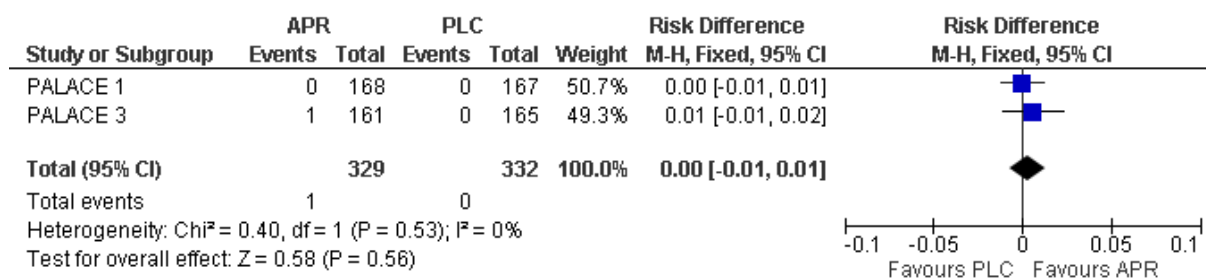
**Rysunek 74.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie kreatyniny (M>156, K>126) [μmol/l] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



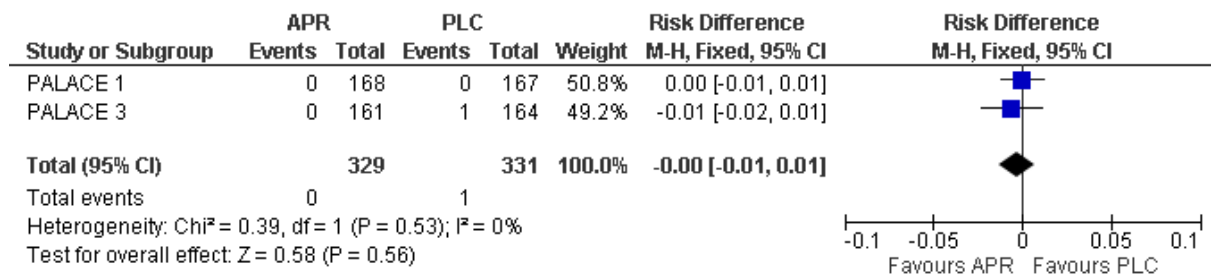
**Rysunek 75.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie leukocytów <2,0 [10<sup>9</sup>/l] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



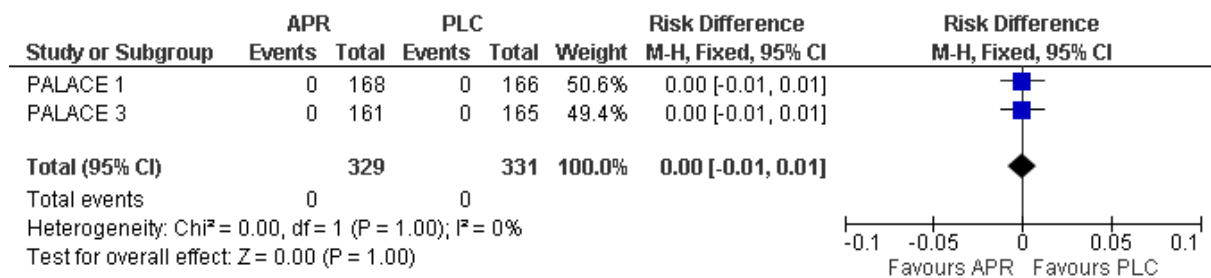
**Rysunek 76.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie neutrofilii < 0,75 (10<sup>9</sup>/l) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



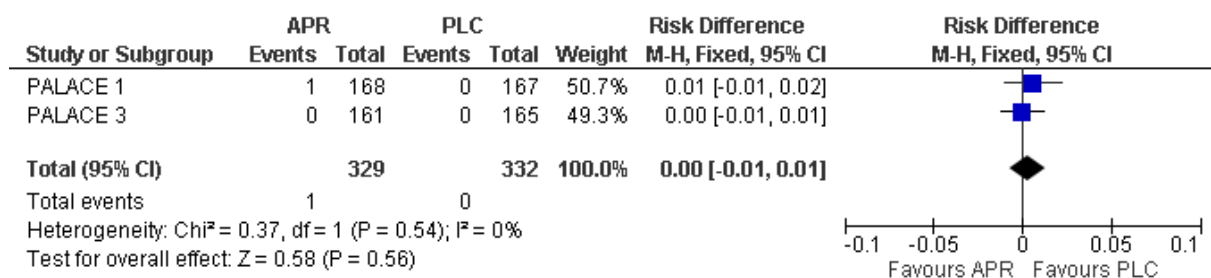
**Rysunek 77.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie płytek krwi < 75 (10<sup>9</sup>/l) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



**Rysunek 78.**

**Liczba chorych, u których odnotowano stężenie hemoglobiny (M – redukcja >2,0 i wartość <10,5 i K-redukcja >2,0 i wartość < 10,0) (g/dl) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem**



## 10.8 Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 194.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abdulrahim 2015 [94]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (nie spełnia kryteriów Cook)
<i>Betts 2016 [95]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Uwzględniono jedynie populację chorych wcześniej nie poddanych terapii LMPCh.
<i>Caso 2016 [96]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (nie spełnia kryteriów Cook)
<i>Gossec 2015 [97]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (nie spełnia kryteriów Cook)
<i>Palazzi 2015 [98]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (nie spełnia kryteriów Cook)

**Tabela 195.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aalbers 2015 [99]</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki łącznie dla chorych na ŁZS i RZS. W grupie PLC tylko 8 chorych.
<i>Antoni 2008 [100]</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono wyniki dla INF w 98 tygodniu
<i>Atteno 2010 [101]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące INF, ADA, ETA bez porównania do placebo
<i>Atzeni 2011 [102]</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja, brak porównania do grupy PLC
<i>Boggs 2014 [103]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>FitzGerald 2012 [104]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Gladman 2007 [105]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badania dotyczące okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg.
<i>Gladman 2010 [106]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Gniadecki 2012 [107]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Groot 2012 [108]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
<i>Helliwell 2014</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Hoff 2013</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Horneff 2014</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Husni 2014</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Kavanaugh 2006</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Kavanaugh 2006b</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania IMPACT dla okresu obserwacji wynoszącego 50 tyg.
<i>Kavanaugh 2007</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Kavanaugh 2012</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Kavanaugh 2012a</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Kavanaugh 2013</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla długiego okresu obserwacji
<i>Kavanaugh 2014</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji powyżej 200 tyg.
<i>Kavanaugh 2016</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla długiego okresu obserwacji
<i>Mease 2006</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla długiego okresu obserwacji
<i>Mease 2009</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Mease 2010</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Mease 2004</i> – brak dodatkowych danych.
<i>Mease 2011</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Mease 2013</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Prinz 2011</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Puig 2015</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Ritchlin 2006a</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Sterry 2010</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Brak grupy PLC
<i>Strober 2008</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy na ŁZS stanowili tylko część ogólnej populacji chorych z łuszczyca, wyniki łącznie, wyniki oddzielnie dla PK które nie były możliwe do zaimplementowania w NMA
<i>Torii 2010</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy na ŁZS stanowili tylko część ogólnej populacji chorych z łuszczyca, w grupie PLC



<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
		poniżej 10 chorych z PsA, wyniki łącznie, wyniki oddzielnie dla PK które nie były możliwe do zaimplementowania w NMA
<i>Van der Heijde 2007</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Brak punktów końcowych możliwych do zaimplementowania w NMA
<i>Van Kuijk 2009</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji powyżej wynoszący 4 tyg.
<i>Van Kuijk 2010</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji powyżej wynoszący 4 tyg.
<i>Wagner 2013</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki łącznie dla GOL 50 i 100 mg
<i>Xu 2009</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Dane farmakokinetyczne. Brak grupy PLC

## 10.9 Skale oceny jakości badań

**Tabela 196.**  
**Kryteria Cook**

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

**Tabela 197.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 198.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

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

**Tabela 199.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	III E	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IV B	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów
	IV D	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 10.10 Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 200.**

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.3.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 3.9
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 6.4. i 6.5.
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 6.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały od 0. do 6.14.4. oraz 6.15. i 6.16.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 6.4.3. oraz 6.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 10.2
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział 6.3.3., 6.4.3. i 6.5.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 10.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 10.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 10.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 10.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 10.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 10.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 10.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 10.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały od 0. do 6.14.4. oraz 6.15. i 6.16.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdziały 6.18., 6.22., 6.19

Źródło: opracowanie własne

## 11 Spis tabel

<b>Tabela 1. Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla apremilastu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....</b>	<b>51</b>
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Otezla <sup>®</sup> .....	55
Tabela 5. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym .....	60
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	65
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	69
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III .....	75
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	81
<b>Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....</b>	<b>89</b>
Tabela 11. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	94
<b>Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>PALACE 1-3</i> .....</b>	<b>98</b>
<b>Tabela 13. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>PALACE 1-3</i> .....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 14. Charakterystyka przeglądu <i>Rodgers 2011</i> .....</b>	<b>120</b>
Tabela 15. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	122
<b>Tabela 16. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 17. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>131</b>



<b>Tabela 18. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>133</b>
<b>Tabela 19. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 20. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 21. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 22. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach.....</b>	<b>141</b>
<b>Tabela 23. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami PsARC u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po 16 tygodniach.....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 24. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>146</b>
<b>Tabela 25. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 26. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia.....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 27. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 28. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 29. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia.....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 30. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>157</b>

<b>Tabela 31. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 32. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 40, 52, 104 i 156 tygodniach leczenia.....</b>	<b>160</b>
<b>Tabela 33. Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>162</b>
<b>Tabela 34. Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>164</b>
<b>Tabela 35. Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 52 tygodniach leczenia.....</b>	<b>165</b>
<b>Tabela 36. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 37. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>168</b>
<b>Tabela 38. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 52 tygodniach leczenia.....</b>	<b>169</b>
<b>Tabela 39. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 40. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 16 tygodniach leczenia.....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 41. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 24 tygodniach leczenia.....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 42. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 52 tygodniach leczenia.....</b>	<b>175</b>

<b>Tabela 43. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 104 tygodniach leczenia.....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 44. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50 i PASI-75 po 156 tygodniach leczenia.....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 45. Wynik w skali PASI po 16 tygodniach.....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 46. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach.....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 47. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 24 tygodniach.....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 48. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 40, 52, 104 i 156 tygodniach.....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 49. Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 16 tygodniach.....</b>	<b>184</b>
<b>Tabela 50. Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 24 tygodniach.....</b>	<b>186</b>
<b>Tabela 51. Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 52 tygodniach leczenia.....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 52. Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 104 tygodniach leczenia.....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 53. Chorzy, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) w skali HAQ-DI po 156 tygodniach leczenia.....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 54. Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 16 tygodniach.....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 55. Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 24 tygodniach.....</b>	<b>191</b>
<b>Tabela 56. Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 52 tygodniach.....</b>	<b>192</b>

<b>Tabela 57. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) 16 tygodniach.....</b>	<b>193</b>
<b>Tabela 58. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) 24 tygodniach.....</b>	<b>195</b>
<b>Tabela 59. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 52, 104 i 156 tygodniach.....</b>	<b>196</b>
<b>Tabela 60. Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>197</b>
<b>Tabela 61. Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 24 tygodniach leczenia .....</b>	<b>199</b>
<b>Tabela 62. Liczba chorych, u których aktywność choroby w skali DAS-28 (CRP) wynosiła poniżej 2,6 punktu po 52, 104 i 156 tygodniach leczenia .....</b>	<b>200</b>
<b>Tabela 63. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 16 tygodniach.....</b>	<b>201</b>
<b>Tabela 64. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 24 tygodniach.....</b>	<b>203</b>
<b>Tabela 65. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą skali CDAI po 52 tygodniach.....</b>	<b>204</b>
<b>Tabela 66. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 16 tygodniach.....</b>	<b>205</b>
<b>Tabela 67. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 24 tygodniach.....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 68. Zmiana aktywności choroby oceniana za pomocą stężenia CRP po 52 tygodniach.....</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 69. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 16 tygodniach.....</b>	<b>209</b>
<b>Tabela 70. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 24 tygodniach.....</b>	<b>211</b>

---

<b>Tabela 71. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby po 52 tygodniach.....</b>	<b>212</b>
<b>Tabela 72. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 16 tygodniach.....</b>	<b>213</b>
<b>Tabela 73. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 24 tygodniach.....</b>	<b>215</b>
<b>Tabela 74. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 52 tygodniach.....</b>	<b>216</b>
<b>Tabela 75. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 16 tygodniach .....</b>	<b>217</b>
<b>Tabela 76. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 24 tygodniach .....</b>	<b>219</b>
<b>Tabela 77. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 40 i 52 tygodniach.....</b>	<b>220</b>
<b>Tabela 78. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 104 tygodniach.....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 79. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów po 156 tygodniach.....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 80. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 16 tygodniach.....</b>	<b>223</b>
<b>Tabela 81. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 24 tygodniach.....</b>	<b>226</b>
<b>Tabela 82. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES oraz ocena stopnia ciężkości zapalenia palców po 52 tygodniach.....</b>	<b>228</b>
<b>Tabela 83. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>229</b>
<b>Tabela 84. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 24 tygodniach leczenia .....</b>	<b>231</b>

---

<b>Tabela 85. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 52 tygodniach leczenia .....</b>	<b>232</b>
<b>Tabela 86. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>233</b>
<b>Tabela 87. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 24 tygodniach leczenia .....</b>	<b>235</b>
<b>Tabela 88. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 52 tygodniach leczenia .....</b>	<b>236</b>
<b>Tabela 89. Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>237</b>
<b>Tabela 90. Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia .....</b>	<b>239</b>
<b>Tabela 91. Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia .....</b>	<b>241</b>
<b>Tabela 92. Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia .....</b>	<b>243</b>
<b>Tabela 93. Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 52 tygodniach leczenia .....</b>	<b>244</b>
<b>Tabela 94. Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 16 tygodniach .....</b>	<b>245</b>
<b>Tabela 95. Zmiana na podstawie skali FACIT w domenie zmęczenia po 24 tygodniach .....</b>	<b>247</b>
<b>Tabela 96. Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 52 tygodniach .....</b>	<b>248</b>
<b>Tabela 97. Częstość występowania zgonów w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>250</b>
<b>Tabela 98. Częstość występowania zgonów w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>251</b>

<b>Tabela 99. Częstość występowania zgonów w okresie od 52 do 104 tyg.....</b>	<b>252</b>
<b>Tabela 100. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tyg.....</b>	<b>254</b>
<b>Tabela 101. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 52 tyg.....</b>	<b>256</b>
<b>Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie od 52 do 104 tyg.....</b>	<b>257</b>
<b>Tabela 103. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie od 104 do 156 tyg.....</b>	<b>257</b>
<b>Tabela 104. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 tyg.....</b>	<b>259</b>
<b>Tabela 105. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 52 tyg.....</b>	<b>261</b>
<b>Tabela 106. Częstość występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie od 52 do 104 tyg.....</b>	<b>262</b>
<b>Tabela 107. Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 tyg.....</b>	<b>263</b>
<b>Tabela 108. Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 52 tyg.....</b>	<b>265</b>
<b>Tabela 109. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 tyg.....</b>	<b>267</b>
<b>Tabela 110. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tyg.....</b>	<b>269</b>
<b>Tabela 111. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 24 tyg.....</b>	<b>271</b>

---

<b>Tabela 112. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 52 tyg.</b> .....	272
<b>Tabela 113. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha w czasie 24 tyg.</b> .....	273
<b>Tabela 114. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha w czasie 52 tyg.</b> .....	273
<b>Tabela 115. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 24 tyg.</b> .....	274
<b>Tabela 116. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 52 tyg.</b> .....	276
<b>Tabela 117. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 24 tyg.</b> .....	278
<b>Tabela 118. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg.</b> .....	280
<b>Tabela 119. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 tyg.</b> .....	281
<b>Tabela 120. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 52 tyg.</b> .....	282
<b>Tabela 121. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 24 tyg.</b> .....	283
<b>Tabela 122. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 52 tyg.</b> .....	284
<b>Tabela 123. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 tyg.</b> .....	285
<b>Tabela 124. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 52 tyg.</b> .....	286
<b>Tabela 125. Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 24 tyg.</b> .....	287
<b>Tabela 126. Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 52 tyg.</b> .....	287

---



---

<b>Tabela 127. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 24 tyg.</b> .....	288
<b>Tabela 128. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 52 tyg.</b> .....	289
<b>Tabela 129. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 tyg.</b> .....	290
<b>Tabela 130. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 52 tyg.</b> .....	292
<b>Tabela 131. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 24 tyg.</b> .....	293
<b>Tabela 132. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 52 tyg.</b> .....	293
<b>Tabela 133. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 24 tyg.</b> .....	294
<b>Tabela 134. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 52 tyg.</b> .....	295
<b>Tabela 135. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 tyg.</b> .....	296
<b>Tabela 136. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 52 tyg.</b> .....	297
<b>Tabela 137. Częstość występowania ciężkich zaburzeń genetycznych w czasie 24 tyg.</b> .....	297
<b>Tabela 138. Częstość występowania ciężkich zaburzeń genetycznych w czasie 52 tyg.</b> .....	298
<b>Tabela 139. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 24 tyg.</b> .....	299

---

---

<b>Tabela 140. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>301</b>
<b>Tabela 141. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>302</b>
<b>Tabela 142. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>303</b>
<b>Tabela 143. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych od 52 do 104 tyg. ....</b>	<b>303</b>
<b>Tabela 144. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>304</b>
<b>Tabela 145. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 tyg. ...</b>	<b>305</b>
<b>Tabela 146. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 52 tyg. ...</b>	<b>306</b>
<b>Tabela 147. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego od 52 do 104 tyg. ...</b>	<b>306</b>
<b>Tabela 148. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>307</b>
<b>Tabela 149. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>308</b>
<b>Tabela 150. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>309</b>
<b>Tabela 151. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>311</b>
<b>Tabela 152. Zmiana masy ciała – działania niepożądane po 24 tyg. ....</b>	<b>312</b>
<b>Tabela 153. Redukcja masy ciała po 52 tyg. ....</b>	<b>313</b>
<b>Tabela 154. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit od 52 do 104 tyg. ....</b>	<b>313</b>
<b>Tabela 155. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 24 tyg. ....</b>	<b>314</b>
<b>Tabela 156. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg. ....</b>	<b>317</b>

---

---

<b>Tabela 157. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>319</b>
<b>Tabela 158. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>320</b>
<b>Tabela 159. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>320</b>
<b>Tabela 160. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC – dane zastosowane w modelu (FE).....</b>	<b>321</b>
<b>Tabela 161. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI-50 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>321</b>
<b>Tabela 162. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI-75 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>322</b>
<b>Tabela 163. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI-90 – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>323</b>
<b>Tabela 164. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>323</b>
<b>Tabela 165. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>324</b>
<b>Tabela 166. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>324</b>
<b>Tabela 167. Liczba chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>325</b>
<b>Tabela 168. Liczba chorych, u których odnotowano wystąpienie biegunki – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>326</b>
<b>Tabela 169. Liczba chorych, u których odnotowano ból głowy – dane zastosowane w modelu (FE) .....</b>	<b>326</b>

---

<b>Tabela 170. Liczba chorych, u których odnotowano zakażenie górnych dróg oddechowych – dane zastosowane w modelu (FE).....</b>	<b>326</b>
<b>Tabela 171. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR20 .....</b>	<b>328</b>
<b>Tabela 172. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50 .....</b>	<b>328</b>
<b>Tabela 173. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR70 .....</b>	<b>329</b>
<b>Tabela 174. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC.....</b>	<b>329</b>
<b>Tabela 175. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-50.....</b>	<b>330</b>
<b>Tabela 176. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75.....</b>	<b>331</b>
<b>Tabela 177. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-90.....</b>	<b>331</b>
<b>Tabela 178. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI .....</b>	<b>332</b>
<b>Tabela 179. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC .....</b>	<b>333</b>
<b>Tabela 180. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC .....</b>	<b>334</b>
<b>Tabela 181. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (model FE) .....</b>	<b>335</b>
<b>Tabela 182. Prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki (model FE).....</b>	<b>335</b>
<b>Tabela 183. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy (model FE).....</b>	<b>336</b>
<b>Tabela 184. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych (model FE).....</b>	<b>336</b>
<b>Tabela 185. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych apremilastem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem w ramach badań klinicznych .....</b>	<b>341</b>

---

Tabela 186. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych apremilastem w ramach badań klinicznych .....	358
<b>Tabela 187. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych apremilastem .....</b>	<b>360</b>
Tabela 188 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla apremilastu w populacji docelowej .....	378
<b>Tabela 189. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....</b>	<b>380</b>
<b>Tabela 190. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....</b>	<b>380</b>
Tabela 191. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	381
<b>Tabela 192. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania apremilastu w dawce 30 mg u chorych na ŁZS .....</b>	<b>383</b>
<b>Tabela 193. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....</b>	<b>400</b>
Tabela 194. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....	429
<b>Tabela 195. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap .....</b>	<b>429</b>
Tabela 196. Kryteria Cook .....	432
Tabela 197. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	432
Tabela 198. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	433
Tabela 199. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	433
Tabela 200. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	435

---

## 12 Spis rysunków

Rysunek 1. Ścieżki terapeutyczne leczenia ŁZS: aktualna oraz nowa (uwzględniająca apremilast).....	26
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	67
<b>Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....</b>	<b>72</b>
<b>Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....</b>	<b>77</b>
<b>Rysunek 5. Schemat metaanalizy sieciowej.....</b>	<b>83</b>
Rysunek 6. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD).....	406
Rysunek 7. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	406
Rysunek 8. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – chorzy leczeni wcześniej lekami biologicznymi .....	407
Rysunek 9. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – chorzy po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi .....	407
Rysunek 10. Liczba chorych, u których odnotowano ACR20 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	407
Rysunek 11. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	408
Rysunek 12. Liczba chorych, u których odnotowano ACR50 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	408
Rysunek 13. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	408
Rysunek 14. Liczba chorych, u których odnotowano ACR70 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	409

---

<b>Rysunek 15. Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>409</b>
<b>Rysunek 16. Liczba chorych, u których odnotowano dobrą/umiarkowaną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>409</b>
<b>Rysunek 17. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>410</b>
<b>Rysunek 18. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>410</b>
<b>Rysunek 19. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>410</b>
<b>Rysunek 20. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 16 tygodniach – populacja ogółem ..</b>	<b>411</b>
<b>Rysunek 21. Zmiana wyniku w skali HAQ-DI po 24 tygodniach – populacja ogółem ..</b>	<b>411</b>
<b>Rysunek 22. Liczba chorych, u których odnotowano minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) o co najmniej 30 punktów w skali HAQ-DI po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>411</b>
<b>Rysunek 23. Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 16 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>411</b>
<b>Rysunek 24. Zmiana wyniku w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego po 24 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>412</b>
<b>Rysunek 25. Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 16 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>412</b>
<b>Rysunek 26. Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali DAS-28 (CRP) po 24 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>412</b>

---

---

<b>Rysunek 27. Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>412</b>
<b>Rysunek 28. Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą skali CDAI po 24 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>413</b>
<b>Rysunek 29. Zmiana aktywności choroby ocenianej za pomocą stężenia CRP po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>413</b>
<b>Rysunek 30. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>413</b>
<b>Rysunek 31. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>413</b>
<b>Rysunek 32. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>414</b>
<b>Rysunek 33. Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS po 24 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>414</b>
<b>Rysunek 34. Zmiana liczby obrzękniętych stawów po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>414</b>
<b>Rysunek 35. Zmiana liczby tkliwych stawów po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>414</b>
<b>Rysunek 36. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES po 16 tygodniach – populacja ogółem.....</b>	<b>415</b>
<b>Rysunek 37. Zmiana oceny stopnia ciężkości zapalenia palców po 16 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>415</b>
<b>Rysunek 38. Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie skali MASES po 24 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>415</b>
<b>Rysunek 39. Zmiana oceny stopnia ciężkości zapalenia palców po 24 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>415</b>

---



---

<b>Rysunek 40. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>416</b>
<b>Rysunek 41. Liczba chorych, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali MASES o co najmniej 20% po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>416</b>
<b>Rysunek 42. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>416</b>
<b>Rysunek 43. Liczba chorych, u których stwierdzono redukcję nasilenia zapalenia palców o co najmniej 1 punkt po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>417</b>
<b>Rysunek 44. Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>417</b>
<b>Rysunek 45. Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>417</b>
<b>Rysunek 46. Liczba chorych, u których wynik w skali MASES wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>418</b>
<b>Rysunek 47. Liczba chorych, u których wynik w skali oceny nasilenia zapalenia palców wyniósł 0 po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>418</b>
<b>Rysunek 48. Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 16 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>418</b>
<b>Rysunek 49. Zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT po 24 tygodniach – populacja ogółem .....</b>	<b>419</b>
<b>Rysunek 50. Liczba chorych, u których wystąpił zgon w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>419</b>

---

---

<b>Rysunek 51. Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>419</b>
<b>Rysunek 52. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>420</b>
<b>Rysunek 53. Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>420</b>
<b>Rysunek 54. Liczba chorych, u których wystąpił rak piersi (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>420</b>
<b>Rysunek 55. Liczba chorych, u których wystąpił łagodny guz tarczycy (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>421</b>
<b>Rysunek 56. Liczba chorych, u których wystąpiła depresja (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>421</b>
<b>Rysunek 57. Liczba chorych, u których wystąpiło migotanie przedsionków (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>421</b>
<b>Rysunek 58. Liczba chorych, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>422</b>
<b>Rysunek 59. Liczba chorych, u których wystąpiła zakrzepica żył głębokich (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>422</b>
<b>Rysunek 60. Liczba chorych, u których wystąpił przełom nadciśnieniowy (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>422</b>

---

<b>Rysunek 61. Liczba chorych, u których wystąpiła zakrzepica tętnicza kończyn (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>423</b>
<b>Rysunek 62. Liczba chorych, u których wystąpiła kamica żółciowa (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>423</b>
<b>Rysunek 63. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie kości i stawów (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>423</b>
<b>Rysunek 64. Liczba chorych, u których wystąpiło wysunięcie dysku międzykręgowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</b>	<b>424</b>
<b>Rysunek 65. Liczba chorych, u których wystąpiła artropatia łuszczycowa (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>424</b>
<b>Rysunek 66. Liczba chorych, u których wystąpiło złamanie kostki (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>424</b>
<b>Rysunek 67. Liczba chorych, u których wystąpiła kontuzja (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</b>	<b>425</b>
<b>Rysunek 68. Liczba chorych, u których wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</b>	<b>425</b>
<b>Rysunek 69. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>425</b>
<b>Rysunek 70. Liczba chorych, u których wystąpił ból głowy (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....</b>	<b>426</b>

- Rysunek 71.** Liczba chorych, u których wystąpiła biegunka (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....426
- Rysunek 72.** Liczba chorych, u których wystąpiły nudności (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....426
- Rysunek 73.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie ALAT >150 [U/l] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....427
- Rysunek 74.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie kreatyniny (M>156, K>126) [ $\mu\text{mol/l}$ ] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....427
- Rysunek 75.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie leukocytów <2,0 [ $10^9/l$ ] (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....427
- Rysunek 76.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie neutrofilii < 0,75 ( $10^9/l$ ) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....428
- Rysunek 77.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie płytek krwi < 75 ( $10^9/l$ ) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....428
- Rysunek 78.** Liczba chorych, u których odnotowano stężenie hemoglobiny (M – redukcja >2,0 i wartość <10,5 i K-redukcja >2,0 i wartość < 10,0) (g/dl) (zdarzenie niepożądane) w czasie 24 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....428

## 13 Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. AHRQ, *Effective Health Care Program*, Comparative Effectiveness Review Number 54  
<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/464/1043/arthritis-psoriatic-executive-120424.pdf> (data dostępu: 05.05.2016 r.)
3. Braun J., McHugh N., Singh A. i in., *Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly*, *Rheumatology* 2007;46:999–1004
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava<sup>®</sup>  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Arava\\_100\\_tabletki\\_powlekane.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Arava_100_tabletki_powlekane.pdf)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia<sup>®</sup>  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx<sup>®</sup>  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx\\_130444\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid<sup>®</sup>  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid\\_SPC\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid_SPC_100mg.pdf)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/10\\_ebetrexat\\_20\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/10_ebetrexat_20_mg.pdf)<sup>®</sup>
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade<sup>®</sup>  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel<sup>®</sup>  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton<sup>®</sup>  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf)

- 
- |   |          |             |                             |
|---|----------|-------------|-----------------------------|
| 12. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Humira <sup>®</sup>         |
| <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf</a>   |          |             |                             |
| 13. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Ibuprofen-Pabi <sup>®</sup> |
| <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_IbuprofenPabi_tabl_drazow.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_IbuprofenPabi_tabl_drazow.pdf</a>   |          |             |                             |
| 14. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Otezla <sup>®</sup>         |
| <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> |          |             |                             |
| 15. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Pabi-Naproxen <sup>®</sup>  |
| <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Pabi_Naproxen_250_500.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Pabi_Naproxen_250_500.pdf</a>   |          |             |                             |
| 16. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Simponi <sup>®</sup>        |
| <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf</a>   |          |             |                             |
| 17. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Stelara <sup>®</sup>        |
| <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf</a>   |          |             |                             |
| 18. Charakterystyka   | Produktu | Leczniczego | Sulfasalazin <sup>®</sup>   |
| <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazin_EN_KRKA.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazin_EN_KRKA.pdf</a>   |          |             |                             |
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
  20. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
  21. Dworkin R.H., Turk D.C., Wzrwich K.W., i in., *Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations*, *The Journal of Pain*, Vol 9, No 2 (February), 2008: pp 105-121
  22. Gajewski P., *Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
  23. Gottlieb A., MD, Korman N.J., MD, Gordon K.B. i in., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics*, *J Am Acad Dermatol* 2008, (58): 851-864
-

- 
24. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
  25. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
  26. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>
  27. Karpouzas G.A., Chou B., Miller G., i in., *Multidisciplinary Approach to Patient- physician Partnership In treating to Target in Rheumatoid Arthritis (MAPPIT-RA)*, [http://www.pfizer.com/sites/default/files/funded\\_initiative\\_proposal/20834647%20Harbor-UCLA%20Medical%20Center%20Full%20Proposal\\_0.pdf](http://www.pfizer.com/sites/default/files/funded_initiative_proposal/20834647%20Harbor-UCLA%20Medical%20Center%20Full%20Proposal_0.pdf)
  28. Keystone E., Burmester E.R., Furie R., i in., *Improvement in Patient-Reported Outcomes in a Rituximab Trial in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy*, Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 785–793 <http://www.pharllc.com/wp-content/uploads/2013/03/Keystone-Arthritis-Rheum-2008.pdf>
  29. Kruschke J.K., *Doing Bayesian Data Analysis; A Tutorial Introduction with R and BUGS*, 2010
  30. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
  31. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, 61(3), pp. 687–694, 2005,
  32. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 2004, 64: 976–981
  33. Kwok T, Pope J.E., *Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis, Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales*, J Rheumatol 2010, 37:1024-1028
  34. Maksymowych W.P., Mease P. J., Rao S. i in., *Effect Of Adalimumab On Function, Health-Related Quality Of Life, Work Productivity, And Daily Activities In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis*, Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific
-



- Meeting 2011,  
<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstract.asp?MeetingID=781&id=96052>  
(data dostępu 16.03.2016 r.)
35. Mease P.J., Ganguly R., Wanke L. i in., *How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines* [abstract SAT0015]. *Ann Rheum Dis* 2004, 63(1): 391
  36. MSD MANUAL Urban nd Partner reed. Robert Berkow, Wrocław 1995
  37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.; <http://www.bip.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/2/2016/04/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf>
  38. Physical Component Summary; <http://www.wbc.poznan.pl/Content/232756/index.pdf>
  39. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
  40. Program lekowy *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)* (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) (Załącznik B.35 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)
  41. Protokoły Nr 39-87 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
  42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
  43. Schafer P., *Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis*, *Biochem Pharmacol.* 2012 Jun 15;83(12):1583-90
  44. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696



45. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenie stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem”, Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4351-36/2014, 1-80

46. Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., *Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis*, Int J Rheumatol. 2012;2012:839425

### Wytyczne i rekomendacje

47. European League Against Rheumatism, *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*, 2015

48. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., i in., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, *Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015*

49. The British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology, *The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics*, 2012

50. NHS Pan Mersey Area Prescribing Committee, *APREMILAST tablets (Otezla®▼) for active psoriatic arthritis*, 2016, 1

51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Candian Drug Expert Review Committee final recommendation, *Apremilast (Otezla — Celgene) Indication: Psoriatic Arthritis*, 2015, 1-7

52. Haute Autorité de Santé, *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Aprémilast*, 2015, 1-26

53. National Institute for Health and Care Excellence, *Apremilast for treating active psoriatic arthritis, Technology appraisal guidance*, 2015: 1-50

54. Scottish Medicines Consortium, *Apremilast 10mg, 20mg, 30mg tablets (Otezla®) SMC No. (1053/15)*, 2015: 1-11

55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 35/2016 z dnia 24 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, w

ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 2016, 1-16

56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia<sup>®</sup> (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem”, 2015
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi<sup>®</sup> (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi<sup>®</sup> (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, 2013
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, 2009, 1-3
59. Single technology appraisal (STA) Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) for the treatment of active psoriatic arthritis [ID682]; Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence

**Badania włączone do analizy (etap I):**

60. Deeks E.D., *Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, *Drugs* 2015, 75:1393–1403
61. Haber S.L., Hamilton S., Bank M., *Apremilast: A Novel Drug for Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Review Article (Formulary Forum/ New Drug Approvals/ Therapeutic Controversies, Annals of Pharmacotherapy* 2016, Jan (18): 1-9
62. Kingsley G.H., Scott D.L., *Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review*, *Psoriasis: Targets and Therapy* 2015, 5: 71-81

63. Paccou J., Wendling D., *Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis*, Joint Bone Spine 2015, 82: 80–85
64. Ramiro S., Smolen J.S., Landewé R. i in., *Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis*
65. Ungprasert P., Thongprayoon C., Davis J.M., *Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis*, Clin Rheumatol 2016, Feb: 1-9
66. Ungprasert P., Thongprayoon C., Davis J.M., *Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriaticarthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis*; Semin Arthritis Rheum. 2016, Feb 45(4):428-438

**Badania włączone do analizy (etap II):**

67. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. i in., *Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor*, Ann Rheum Dis. 2014, 73(6):1020-1026
68. Kavanaugh A., Adebajo A.O., Gladman D.D. i in., *Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (104-week) improvements in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase 3, randomized, controlled trial*, Arthritis and Rheumatology. Conference: 2014 ACR/ARHP Annual Meeting Boston, MA United States. Conference Start: 20141114 Conference End: 20141119. Conference 2014, 66 (pp S702-S703)
69. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ i in., *Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis*, J Rheumatol. 2015, Mar 42(3): 479-488
70. Kavanaugh A., Adebajo A., Gladman D. i in., *Long-term (104-week) efficacy and safety profile of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase III, randomised, controlled trial and open-label extension (PALACE 1)*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015

- Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference 2015, 74 (pp 350-351)
71. Zhang F., Clancy Z., Li S. i in., *Long-term impact of apremilast on physical function in patients with psoriatic arthritis using the Haq-Di assessment*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015 Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 74 (pp 1168), 2015
72. Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M. i in., *Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2)*, Arthritis and Rheumatism. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2013 San Diego, CA United States. Conference Start: 20131025 Conference End: 20131030. Conference 2013, 65 (pp S346-S347)
73. Edwards C., Blanco F., Crowley J.i in., *Disease activity and safety during long-term (104-week) treatment with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase III, randomized, controlled trial and open-label extension (palace 3)*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015 Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference 2015, 74 (pp 348-349). Date of Publication: June 2015
74. Edwards C.J., Blanco F.J., Crowley J.i in., *Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3)*, Ann Rheum Dis. 2016, 2016;0:1–9.
75. Birbara C., Blanco F.J., Crowley J.J. i in., *Efficacy of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on physical function and pain in patients with psoriatic arthritis, including current skin involvement: Results of a phase 3, randomized, controlled trial*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2013 Madrid Spain. Conference Start: 20130612 Conference End: 20130615. Conference 2013, 72 (no pagination)
76. Baza ClinicalTrials, *Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PALACE1)*, 2015,

[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01172938?term=palace+1&rank=1&sect=X0123456#all](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01172938?term=palace+1&rank=1&sect=X0123456#all) (data dostępu 08.04.2016 r.)

77. Baza ClinicalTrials, *PALACE 2: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis* (PALACE2, 2016, [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212757?term=palace+1&rank=2&sect=X4301256#othr](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212757?term=palace+1&rank=2&sect=X4301256#othr)) (data dostępu 08.04.2016 r.)

78. Baza ClinicalTrials, *PALACE 3: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis* (PALACE 3), 2015, [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212770?sect=X0123456#all](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212770?sect=X0123456#all) (data dostępu 08.04.2016 r.)

79. PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ACTIVE SUBSTANCE: APREMILAST ATC CODE: L04AA32 (dokumenty dostarczone przez Zamawiającego)

80. ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>

81. FDA 2015, <http://www.otezla.com/otezla-prescribing-information.pdf>

**Badanie włączone do metaanalizy sieciowej (NMA, etap III):**

82. Antoni C., Krueger G.G., Vlam K., i in., *Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2005 VL: 64 NO: 8 PG: 1150-7

83. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B., i in., *Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT)*, Arthritis and rheumatism YR: 2005 VL: 52 NO: 4 PG: 1227-36

84. Fransen J., Antoni C., Mease P.J., i in., *Performance of response criteria for assessing peripheral Arthritis in patients with psoriatic Arthritis: Analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors*, Annals of the Rheumatic Diseases. 65 (10) (pp 1373-1378), 2006. Date of Publication: October 2006.

85. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T., i in., *Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy*, The Journal of rheumatology YR: 2007 VL: 34 NO: 5 PG: 1040-50

86. Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A., i in., *Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*, *Annals of the rheumatic diseases* YR: 2007 VL: 66 NO: 2 PG: 163-8
87. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., i in., *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 and rheumatism* YR: 2009 VL: 60 NO: 4 PG: 976-86
88. Kavanaugh A., McInnes I.B., Krueger G.G., i in., *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 Care and Research* YR: 2013 VL: 65 NO: 10 PG: 1666-1673
89. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., i in., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial*, *Lancet (London, England)* YR: 2000 VL: 356 NO: 9227 PG: 385-90
90. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., i in., *Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression*, *Arthritis and rheumatism* YR: 2004 VL: 50 NO: 7 PG: 2264-72
91. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., i in., *Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, *Arthritis and rheumatism* YR: 2005 VL: 52 NO: 10 PG: 3279-89
92. Rodgers M., Epstein D., Bojke L., i in., *Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technol Assess* 2011; 15 (10) – dane od Zamawiającego
93. *Wyniki badań PALACE 1-3 dla podgrupy chorych, niestosujących uprzednio leków biologicznych – dane od Zamawiającego*

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):**

94. Abdulrahim H., Thistleton S., Adebajo A.O., i in., *Apremilast: A PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 16 (7) (pp 1099-1108), 2015.



95. Betts K.A., Griffith J., Friedman A., i in., *An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis*, Curr Med Res Opin. 2016 Jan 25:1-9.
96. Caso F., Del Puente A., Peluso R., i in., *Emerging drugs for psoriatic arthritis*, Expert Opin Emerg Drugs. 2016 Jan 25
97. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., i in., *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*, Ann Rheum Dis. 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-208337.
98. Palazzi C., D'Angelo S., Gilio M., i in., *Pharmacological therapy of spondyloarthritis*, Expert Opin Pharmacother. 2015;16(10):1495-504

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (III etap):**

99. Aalbers C., Gerlag D., Vos K., i in., *Intra-articular etanercept treatment in inflammatory arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled proof of mechanism clinical trial validating TNF as a potential therapeutic target for local treatment*, Joint Bone Spine. 82 (5) (pp 338-344), 2015
100. Antoni C.E., Kavanaugh A., Heijde D., i in., *Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT)*, The Journal of rheumatology YR: 2008 VL: 35 NO: 5 PG: 869-76
101. Atteno M., Peluso R., Costa L., i in., *Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs*, Clinical rheumatology YR: 2010 VL: 29 NO: 4 PG: 399-403
102. Atzeni F., Boccassini L., Antivalle M., i in., *Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2011 VL: 70 NO: 4 PG: 712-4
103. Boggs R.L., Karpati S., Li W., i in., *Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/psoriatic arthritis patients with etanercept treatment*, BMC dermatology YR: 2014 VL: 14 NO: 1 PG: 3279-89

- 
104. FitzGerald O., Helliwell P., Mease P., i in, *Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2012 VL: 71 NO: 3 PG: 358-62
105. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T., i in, *Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial*, Arthritis and rheumatism YR: 2007 VL: 56 NO: 2 PG: 476-88
106. Gladman D.D., Mease P.J., Choy E.H., i in, *Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT*, Arthritis research & therapy YR: 2010 VL: 12 NO: 3 PG: R113
107. Gniadecki R., Robertson D., Molta C.T., i in, *Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology YR: 2012 VL: 26 NO: 11 PG: 1436-1443
108. Groot M., Picavet D.I., Kuijk A.W., i in, *A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin*, Dermatology (Basel, Switzerland) YR: 2012 VL: 225 NO: 4 PG: 298-303
109. Heijde D., Kavanaugh A., Gladman D.D., i in, *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 and rheumatism YR: 2007 VL: 56 NO: 8 PG: 2698-707
110. Helliwell P.S., Kavanaugh A., *Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab*, Arthritis care & research YR: 2014 VL: 66 NO: 5 PG: 749-56
111. Hoff M., Kavanaugh A., Haugeberg G., *Hand bone loss in patients with psoriatic arthritis: posthoc analysis of IMPACT II data comparing infliximab and placebo*, The Journal of rheumatology YR: 2013 VL: 40 NO: 8 PG: 1344-8
112. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T., i in, *Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: Part 1 (week 12) of the CLIPPER study*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2014 VL: 73 NO: 6 PG: 1114-22
-



- 
113. Husni M.E., Qureshi A.A., Koenig A.S., i in, *Utility of the PASE questionnaire, psoriatic arthritis (PsA) prevalence and PsA improvement with anti-TNF therapy: results from the PRISTINE trial*, The Journal of dermatological treatment YR: 2014 VL: 25 NO: 1 PG: 90-5
114. Kavanaugh A., Antoni C., Mease P., i in, *Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis*, The Journal of rheumatology YR: 2006 VL: 33 NO: 11 PG: 2254-9
115. Kavanaugh A., Antoni C.E., Gladman D., i in, *The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2006 VL: 65 NO: 8 PG: 1038-43
116. Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A., i in, *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 YR: 2007 VL: 66 NO: 4 PG: 498-505
117. Kavanaugh A., Heijde D., McInnes I.B., i in, *Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial*, Arthritis and rheumatism YR: 2012 VL: 64 NO: 8 PG: 2504-17
118. Kavanaugh A., Mease P., *Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL)*, The Journal of rheumatology. Supplement YR: 2012 VL: 89 NO: 11 PG: 90-3
119. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P.J., i in, *Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2013 VL: 72 NO: 11 PG: 1777-85
120. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P., i in, *Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study)*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2014 VL: 73 NO: 9 PG: 1689-94
121. Kavanaugh A., Antoni C., Krueger G.G., i in., *Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2006 VL: 65 NO: 4 PG: 471-7
-

- 
122. Kavanaugh A., Van Der Heijde D., i in, *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 and Research. 68 (2) (pp 267-274), 2016
123. Kuijk A.W., Gerlag D.M., Vos K., i in, *A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2009 VL: 68 NO: 8 PG: 1303-9
124. Mease P.J., Woolley J.M., Singh A., i in., *Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis*, The Journal of rheumatology YR: 2010 VL: 37 NO: 6 PG: 1221-7
125. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., i in, *Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept*, The Journal of rheumatology YR: 2006 VL: 33 NO: 4 PG: 712-21
126. Mease P.J., Ory P., Sharp J.T., i in, *Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT)*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2009 VL: 68 NO: 5 PG: 702-9
127. Mease P.J., Woolley J.M. Bitman B., i in, *Minimally important difference of health assessment questionnaire in psoriatic arthritis: Relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction*, Journal of Rheumatology YR: 2011 VL: 38 NO: 11 PG: 2461-2465
128. Mease P.J., Heckaman M., Kary S., *Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT*, The Journal of rheumatology YR: 2013 VL: 40 NO: 5 PG: 647-52
129. Prinz J.C., Fitzgerald O., Boggs R.I., i in, *Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV YR: 2011 VL: 25 NO: 5 PG: 559-64
130. Puig L., Strohal R., Husni M.E., i in, *Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis*, The Journal of dermatological treatment YR: 2015 VL: 26 NO: 1 PG: 7-15
-

- 
131. Ritchlin C.T., *The efficacy and safety of adalimumab in psoriatic arthritis*, Current rheumatology reports YR: 2006 VL: 8 NO: 5 PG: 329
132. Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B., i in, *Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial*, BMJ (Clinical research ed.) YR: 2010 VL: 340 NO: 1 PG: c147
133. Strober B., Teller C., Yamauchi P., i in, *Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis*, British Journal of Dermatology. 159 (2) (pp 322-330), 2008
134. Torii H., Nakagawa H., *Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis, A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial*, Journal of dermatological science YR: 2010 VL: 59 NO: 1 PG: 40-9
135. van Kuijk A.W.R.; Degroot J.; Koeman R.C.; i in, *Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab versus placebo*, PLoS ONE. 5 (9) (pp 1-5), 2010. Article Number: e12556
136. Wagner C.L., Visvanathan S., Elashoff M., i in, *Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab*, Annals of the rheumatic diseases YR: 2013 VL: 72 NO: 1 PG: 83-8
137. Xu Z., Vu T., Lee H., i in, *Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis*, J Clin Pharmacol. 2009 Sep;49(9):1056-70
-