

Cosentyx® (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	13
Streszczenie	15
1 Cel pracy	20
2 Metodyka	21
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	21
2.2 Kryteria włączenia do opracowania.....	21
2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania.....	23
2.4 Strategia ekstrakcji danych.....	24
2.5 Ocena jakości badań klinicznych	25
2.6 Skuteczność leczenia	25
2.7 Bezpieczeństwo leczenia.....	26
3 Wyniki przeglądu systematycznego	27
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	27
3.2 Opracowania wtórne.....	30
3.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	37
3.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego - skala Cochrane.....	38
3.3.1.1 Błąd selekcji (<i>selection bias</i>).....	38
3.3.1.2 Błąd wykonania (<i>performance bias</i>).....	39
3.3.1.3 Błąd detekcji (<i>detection bias</i>).....	39
3.3.1.4 Błąd utraty (<i>attrition bias</i>).....	39
3.3.1.5 Błąd raportowania (<i>reporting bias</i>).....	40
3.3.1.6 Ocena ogólna	40
3.3.2 Ryzyko błędu systematycznego - skala Jadad.....	40

3.4	Ocena przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR.....	42
3.5	Wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji HTA.....	42
3.5.1	CADTH.....	43
3.5.2	G-BA/IQWiG.....	43
3.5.3	HAS.....	44
3.5.4	NHSC.....	45
3.5.5	PBAC.....	45
4	Analiza wyników badań pierwotnych.....	47
4.1	Sekukinumab vs placebo.....	51
4.1.1	Skuteczność.....	51
4.1.1.1	Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg.....	52
4.1.1.1.1	Odpowiedź ACR20.....	52
4.1.1.1.2	Odpowiedź ACR50.....	53
4.1.1.1.3	Odpowiedź ACR70.....	53
4.1.1.1.4	Odpowiedź PsARC.....	54
4.1.1.1.5	Odpowiedź PASI75.....	54
4.1.1.1.6	Odpowiedź PASI90.....	55
4.1.1.1.7	Ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kielbaskowatych).....	55
4.1.1.1.8	Zmiana wyniku <i>dactylitis</i> (tzw. palców kielbaskowatych).....	56
4.1.1.1.9	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych).....	56
4.1.1.1.10	Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych).....	57
4.1.1.1.11	Zmiana wyniku DAS28-CRP.....	57
4.1.1.1.12	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	57
4.1.1.1.13	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	58
4.1.1.1.14	Zmiana wyniku SF36-MCS.....	58
4.1.1.2	Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.....	59

4.1.1.2.1	Odpowiedź ACR20	59
4.1.1.2.2	Odpowiedź ACR50	60
4.1.1.2.3	Odpowiedź ACR70	60
4.1.1.2.4	Odpowiedź PASI75	61
4.1.1.2.5	Odpowiedź PASI90	61
4.1.1.2.6	Ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. pałków kielbaskowatych)	62
4.1.1.2.7	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych)	62
4.1.2	Bezpieczeństwo	62
4.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	63
4.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	63
4.1.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	64
4.1.2.4	Infekcje lub zakażenia	64
4.1.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	64
4.2	Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego	66
4.2.1	Adalimumab vs placebo	66
4.2.1.1	Skuteczność	66
4.2.1.1.1	Odpowiedź ACR20	67
4.2.1.1.2	Odpowiedź ACR50	69
4.2.1.1.3	Odpowiedź ACR70	71
4.2.1.1.4	Odpowiedź PsARC	72
4.2.1.1.5	Odpowiedź PASI75	72
4.2.1.1.6	Odpowiedź PASI90	73
4.2.1.1.7	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych)	74
4.2.1.1.8	Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych)	75
4.2.1.1.9	Zmiana wyniku DAS28-CRP	75
4.2.1.1.10	Zmiana wyniku HAQ-DI	76

4.2.1.1.11	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	76
4.2.1.2	Bezpieczeństwa.....	77
4.2.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	78
4.2.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane.....	79
4.2.1.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	80
4.2.1.2.4	Infekcje lub zakażenia.....	81
4.2.1.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	82
4.2.2	Etanercept vs placebo.....	86
4.2.2.1	Skuteczność.....	86
4.2.2.1.1	Odpowiedź ACR20.....	87
4.2.2.1.2	Odpowiedź ACR50.....	88
4.2.2.1.3	Odpowiedź ACR70.....	90
4.2.2.1.4	Odpowiedź PsARC.....	90
4.2.2.1.5	Odpowiedź PASI75.....	91
4.2.2.1.6	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	91
4.2.2.1.7	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	91
4.2.2.2	Bezpieczeństwa.....	92
4.2.2.2.1	Poważne zdarzenia niepożądane.....	92
4.2.2.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	93
4.2.2.2.3	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	94
4.2.3	Inflixymab vs placebo.....	96
4.2.3.1	Skuteczność.....	96
4.2.3.1.1	Odpowiedź ACR20.....	97
4.2.3.1.2	Odpowiedź ACR50.....	98
4.2.3.1.3	Odpowiedź ACR70.....	100
4.2.3.1.4	Odpowiedź PsARC.....	100

4.2.3.1.5	Odpowiedź PASI75	101
4.2.3.1.6	Odpowiedź PASI90	101
4.2.3.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI	101
4.2.3.1.8	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	102
4.2.3.2	Bezpieczeństwo	102
4.2.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	103
4.2.3.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	103
4.2.3.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	103
4.2.3.2.4	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	104
4.2.4	Golimumab vs placebo	105
4.2.4.1	Skuteczność	105
4.2.4.1.1	Odpowiedź ACR20	106
4.2.4.1.2	Odpowiedź ACR50	107
4.2.4.1.3	Odpowiedź ACR70	108
4.2.4.1.4	Odpowiedź PsARC	108
4.2.4.1.5	Odpowiedź PASI75	108
4.2.4.1.6	Odpowiedź PASI90	109
4.2.4.1.7	Zmiana wyniku DAS28-CRP	109
4.2.4.1.8	Zmiana wyniku HAQ-DI	110
4.2.4.1.9	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	110
4.2.4.2	Bezpieczeństwo	110
4.2.4.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	111
4.2.4.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	111
4.2.4.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	112
4.2.4.2.4	Infekcje lub zakażenia	112
4.2.4.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	112

4.3 Sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie.....	113
4.3.1 Skuteczność.....	113
4.3.1.1 Odpowiedź ACR20	114
4.3.1.2 Odpowiedź ACR50	115
4.3.1.3 Odpowiedź ACR70	116
4.3.1.4 Odpowiedź PsARC	117
4.3.1.5 Odpowiedź PASI75	118
4.3.1.6 Odpowiedź PASI90	119
4.3.1.7 Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych).....	120
4.3.1.8 Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych).....	121
4.3.1.9 Zmiana wyniku HAQ-DI.....	122
4.3.1.10 Zmiana wyniku SF36-PCS.....	122
4.3.1.11 Zmiana wyniku DAS28-CRP.....	123
4.3.2 Bezpieczeństwo	124
4.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	125
4.3.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane	126
4.3.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	127
4.3.2.4 Infekcje lub zakażenia	127
4.3.2.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	128
4.4 Sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie.....	130
4.4.1 Skuteczność.....	130
4.4.1.1 Odpowiedź ACR20	131
4.4.1.2 Odpowiedź ACR50	132
4.4.1.3 Odpowiedź ACR70	133
4.4.1.4 Odpowiedź PsARC	134
4.4.1.5 Odpowiedź PASI75	135

4.4.1.6	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	136
4.4.1.7	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	137
4.4.2	Bezpieczeństwo	137
4.4.2.1	Poważne zdarzenia niepożądane	138
4.4.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	139
4.4.2.3	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	140
4.5	Sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie.....	141
4.5.1	Skuteczność.....	141
4.5.1.1	Odpowiedź ACR20	142
4.5.1.2	Odpowiedź ACR50	143
4.5.1.3	Odpowiedź ACR70	144
4.5.1.4	Odpowiedź PsARC	145
4.5.1.5	Odpowiedź PASI75	146
4.5.1.6	Odpowiedź PASI90	147
4.5.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	148
4.5.1.8	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	149
4.5.2	Bezpieczeństwo	150
4.5.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	151
4.5.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	151
4.5.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	152
4.5.2.4	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	153
4.6	Sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie	154
4.6.1	Skuteczność.....	154
4.6.1.1	Odpowiedź ACR20	155
4.6.1.2	Odpowiedź ACR50	156
4.6.1.3	Odpowiedź ACR70	157

4.6.1.4	Odpowiedź PsARC	158
4.6.1.5	Odpowiedź PASI75	159
4.6.1.6	Odpowiedź PASI90	160
4.6.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	161
4.6.1.8	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	162
4.6.1.9	Zmiana wyniku DAS28-CRP.....	163
4.6.2	Bezpieczeństwo	163
4.6.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	164
4.6.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	165
4.6.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	166
4.6.2.4	Infekcje lub zakażenia	166
4.6.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	167
5	Analiza efektywności praktycznej.....	169
6	Dyskusja i ograniczenia.....	170
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	170
6.1.1	Zestawienie wyników analizy skuteczności.....	172
6.1.1.1	Sekukinumab vs placebo	172
6.1.1.2	Sekukinumab vs adalimumab.....	174
6.1.1.3	Sekukinumab vs etanercept	176
6.1.1.4	Sekukinumab vs infliksymab.....	179
6.1.1.5	Sekukinumab vs golimumab	181
6.1.2	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa.....	183
6.1.2.1	Sekukinumab vs placebo	184
6.1.2.2	Sekukinumab vs adalimumab.....	185
6.1.2.3	Sekukinumab vs etanercept	187
6.1.2.4	Sekukinumab vs infliksymab.....	188

6.1.2.5	Sekukinumab vs golimumab	190
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	191
6.3	Wyniki innych analiz	194
6.4	Siła dowodów.....	195
7	Podsumowanie i wnioski.....	197
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	204
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania.....	208
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	214
Aneks 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach.....	223
Aneks 5.	Wyjściowe dane demograficzne	226
Aneks 6.	Przyczyny nieukończenia badania	229
Aneks 7.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	231
Aneks 8.	Podsumowanie metodyki badań.....	233
Aneks 9.	Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych	237
Aneks 10.	Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących za wody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	244
Aneks 11.	Ocena ryzyka błędów systematycznych.....	246
Aneks 12.	Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	249
Aneks 13.	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu	254
	Spis tabel.....	257
	Spis rysunków.....	267
	Piśmiennictwo	270

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ACR	ocena odpowiedzi wg kryteriów <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	adalimumab
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	European Medicines Agency
ETA	etanercept
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ-DI	ocena stanu zdrowia wg <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
IFX	infliksymab
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
LEI	skala oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych (ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
MTX	metotreksat
N/A	nie dotyczy (ang. <i>Not Applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat for an additional Beneficial outcome</i>)

NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat for an additional Harmful outcome</i>)
DB (ESR)	szybkość opadania krwinek (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PASI	ocena odpowiedzi <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PLA	placebo
poz.	pozytywna
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>Per Protocol</i>)
PsA	łuszczykowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SEK	sekukinumab
SF36-PCS	kwestionariusz SF-36, poziom aktywności fizycznej (ang. <i>Physical Component Summary</i>);
SSZ	sulfasalazyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych *Medline* (poprzez *Pubmed*), *EMBASE*, *The Cochrane Library*. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skal Cochrane i Jada. Jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio sekukinumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2).
- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1).
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo (Mease 2000, Mease 2004).
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo (IMPACT, IMPACT 2).
- 8 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL).

W ramach przeszukiwania baz danych pod względem badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Ryzyko błędu systematycznego dla badania FUTURE 2 oceniono jako niskie, badania w których oceniano technologie opcjonalne charakteryzowały się niskim (GO-REVEAL, SPIRIT-P1), nieznanym (ADEPT, IMPACT, Mease 2000) lub wysokim (Mease 2004, Genovese 2007, IMPACT 2) ryzykiem błędu systematycznego w skali Cochrane. W skali Jada, przeważającą większość włączonych do przeglądu badań oceniono jako opracowania wysokiej jakości – 5 badań uzyskało 4 punkty w skali Jada, a 3 badania – 5 punktów w skali Jada. Jedno badanie było umiarkowanej jakości – uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości. Większość włączonych przeglądów systematycznych (Ungprasert 2016, Ramiro 2016 oraz Kingsley 2015) była umiarkowanej jakości, pozostałe były niskiej jakości (Lubrano 2016, Shirley 2016).

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 150 mg (analizowanej w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) i placebo, sekukinumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 16., jak i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. Jedynie w przypadku punktów dotyczących ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgnistych) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (dla różnicy w zakresie ustąpienia *enthesitis*, wyrażonej jako iloraz szans i różnica ryzyka, oraz dla zmiany wyniku *enthesitis*). W zakresie bezpieczeństwa terapii, nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a wybranymi technologiami opcjonalnymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem) zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w przypadku większości analizowanych punktów w 16. i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Porównanie z adalimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, dotyczące zarówno całej populacji przyjmującej ten lek, jak również podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do adalimumabu wykazało brak istotnych statystycznie różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnęły zmiana wyniku *enthesitis* mierzzonego w skali LEI w 12.-16. tygodniu obserwacji.

Porównanie z etanerceptem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, dotyczące zarówno całej populacji przyjmujących ten lek, jak również podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w

stosunku do etanerceptu wykazało brak istotnych statystycznie różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku SF-36 w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg).

Ponadto, brak różnic istotnych statystycznie stwierdzono także w zakresie punktu ACR70 dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), zarówno w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W badaniach dla etanerceptu nie przedstawiono danych dla PASI90.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnęła różnica w zakresie punktu ACR70 dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka, zarówno w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła jedynie różnica w zakresie zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI.

Porównanie z infliksymabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, dotyczące zarówno całej populacji przyjmujących ten lek, jak również podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do infliksymabu wykazało brak istotnych statystycznie różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg).

Ponadto, pod względem huszczycowych punktów końcowych, brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sekukinumabem 150 mg a infliksymabem stwierdzono w następujących wariantach analizy:

- PASI75: jedynie w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa;

- PASI90: dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zarówno w przypadku miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) oraz dla całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie:

- różnice w zakresie PASI75 i PASI90 w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg oraz PASI75 w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka, istotne statystycznie różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg.

Porównując wyniki w zakresie tuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z tuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg. Co więcej, pacjenci w grupie przyjmujących 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią tuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła różnica w zakresie zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI.

Porównanie z golimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, dotyczące zarówno całej populacji przyjmującej ten lek, jak również podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do golimumabu wykazało brak istotnych statystycznie różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg).

Ponadto, pod względem tuszczycowych punktów końcowych, brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sekukinumabem 150 mg a golimumabem stwierdzono w następujących wariantach analizy:

- PASI75: jedynie w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
- PASI90: dla całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, zarówno w przypadku miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie:

- różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg oraz w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka, istotne statystyczne różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg.

Porównując wyniki w zakresie łuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg. Co więcej, pacjenci w grupie 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią łuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła jedynie różnica w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych różnic istotnych statystycznie pomiędzy sekukinumabem a placebo, adalimumabem, etanerceptem i golimumabem, oraz, w przypadku większości analizowanych punktów, infliksymabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD). W przypadku infliksymabu, jedyny wyjątek stanowi przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla efektu wyrażonego poprzez różnicę ryzyka: w tym wypadku stwierdzono różnicę istotną statystycznie na korzyść sekukinumabu.

Wnioski

Podsumowując, sekukinumab w dawce 150 mg stanowi równoważny lek w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadawalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

1 Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

Zamieszczony poniżej schemat PICO ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Cosentyx].

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki; bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa
Rodzaj interwencji (I)	Selekcinumab (Cosentyx®) w dawce 150 mg
Komparator (C)	Adalimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Etanercept w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Infliksymab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Golimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź reumatologiczna; odpowiedź dermatologiczna; ocena aktywności choroby; ocena stanu zdrowia; jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; infekcje; inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

*Brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania, w którym ujęte zostałyby wskazanie, populacja i dawkowanie w sposób odpowiadający tym zdefiniowanym we wnioskowanym programie lekowym – strategię w głównej części analizy budowano dla populacji chorych z ŁZS, selekcjonowano publikacje w jak największym stopniu odpowiadające przyjętej definicji, a różnice w stosunku do zapisów programu lekowego traktowano jako ograniczenie, a nie kryterium wykluczające.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bazy danych:

- w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - o Medline,
 - o EMBASE,
 - o The Cochrane Library;
- pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - o Center for Reviews and Dissemination,
 - o strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 01.09.2016.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i B.Sz.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia do opracowania

Zidentyfikowane prace były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim

i polskim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- badana populacja:
 - o dorośli pacjenci z tuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, bez zmian tuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
- badana interwencja:
 - o sekukinumab stosowany w dawce 150 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc w leczeniu podtrzymującym;
- technologia opcjonalna:
 - o adalimumab stosowany w pojedynczej dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym;
 - o etanercept stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym;
 - o infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej w infuzji dożyłnej w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni;
 - o golimumab stosowany w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym;
 - o placebo (tylko na użytek porównania pośredniego);
- badane punkty końcowe:
 - o w zakresie oceny skuteczności:
 - odpowiedź reumatologiczna (np. zgodna z kryteriami ACR),
 - odpowiedź dermatologiczna (np. PASI),
 - ocena aktywności choroby,
 - ocena stanu zdrowia,
 - jakość życia;
 - o w zakresie oceny bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - infekcje,
 - inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane;
- metodyka badania:
 - o prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją

W ramach analizy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania sekukinumabu w leczeniu tłuszczowego zapalenia stawów, w których:

- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane);
- w analizie uwzględniono dawkę sekukinumabu 150 mg.

2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

W przypadku badań pierwotnych, kryteria wyłączenia z opracowania dotyczyły:

- badanej populacji:
 - o pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;
 - o badania na zdrowych ochotnikach;
- interwencji/technologii opcjonalnej:
 - o dawka sekukinumabu inna niż 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym;
 - o schemat i sposób podania sekukinumabu niezgodny z ChPL;
 - o dawka lub schemat i sposób podania technologii opcjonalnej niezgodne z zapisami programu lekowego *Leczenie tłuszczowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*;
 - o zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni w przypadku inhibitorów TNF-alfa i 16 tygodni w przypadku sekukinumabu*), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia;
- metodyki badań:
 - o badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov);
 - o badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją;
 - o badania niekontrolowane;
 - o brak oceny reumatologicznych punktów końcowych (z grupy ACR lub PsARC);
 - o analizy *post-hoc* przeprowadzone dla podgrup wydzielonych ze względu na parametry nieuwzględnione na etapie stratyfikacji randomizacji;
 - o sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych zgodnych z kryteriami włączenia (np. przedstawienie wyników

*Nie uwzględniano badań z horyzontem obserwacji poniżej 12 tygodni, jest to zgodne z wnioskowanym programem lekowym, w którym monitorowanie leczenia odbywa się po każdych kolejnych 12/16 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku.

dla kilku wskazań razem, badania mające cel inny niż porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanych leków);

- inne:
 - o brak pełnej publikacji (nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji).

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce, niespełniające kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii);
- badania, w których nie poruszono kwestii dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa sekukinumabu 150 mg stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w podaniu podskórnym;
- badania wtórne dotyczące innej dawki lub sposobu podania niż wskazane we wniosku;
- badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku;
- brak pełnej publikacji (nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji).

2.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.Ch.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2013), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.Sz.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (oznacza to, że odrzucono np. publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowe wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje - ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej. Wyniki uzyskane z długoterminowej obserwacji przedstawiono jedynie dla wnioskowanej interwencji (sekukinumabu) w aneksie 13. Dane przedstawione na wykresach ekstrahowano przy pomocy programu WebPlotDigitizer-3.8.

2.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane [Cochrane] oraz skalarnej wg Jadad [Jadad 1996], natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR [skala AMSTAR]. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu badania;
- opisu użytych metod statystycznych;
- uzasadnienia liczebności populacji;
- opisu udziału sponsora;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywał niezależnie dwoje badaczy (D.Ch. i B.Sz). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.6 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD - *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2013.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność sekukinumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą po średnio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku z faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych. Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

2.7 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2013.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo sekukinumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych dla sekukinumabu i stosowanych technologii opcjonalnych, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2 i 2.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwania baz danych w celu zidentyfikowania opracowań pierwotnych, 1553 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie, po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 56 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia do opracowania i wykluczenia z niego. Spośród tych prac, do analizy włączono 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio sekukinumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2),
- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1),
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo (Mease 2000, Mease 2004),
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo (IMPACT, IMPACT 2),
- 8 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL).

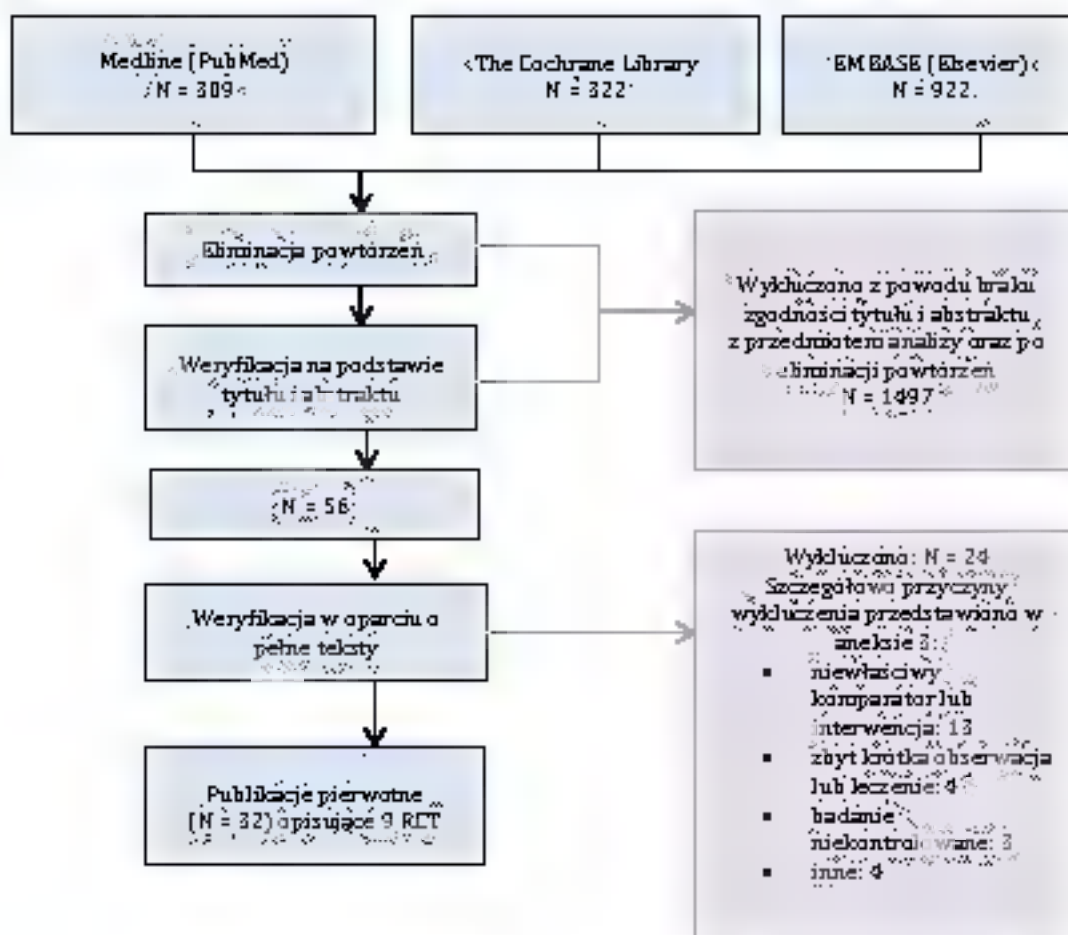
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu> przedstawiono w aneksie 9.

Nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją oceniających zastosowanie etanerceptu, spełniających założone kryteria. Zgodnie z informacjami podanymi w ChPL można wnioskować, iż nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem

stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: Mease 2004 (12. i 24 tydzień) i Mease 2000 (12. tydzień). W obu włączonych badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym (25 mg podawane 2 razy na tydzień w badaniach vs 50 mg podawane 1 na tydzień w programie lekowym), zdecydowano jednak o włączeniu tych badań, gdyż na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg w analizowanym wskazaniu (przede wszystkim Mease 2004, badanie Mease 2000 jest bardzo z blizone w konstrukcji, ale niewymienione w ChPL).

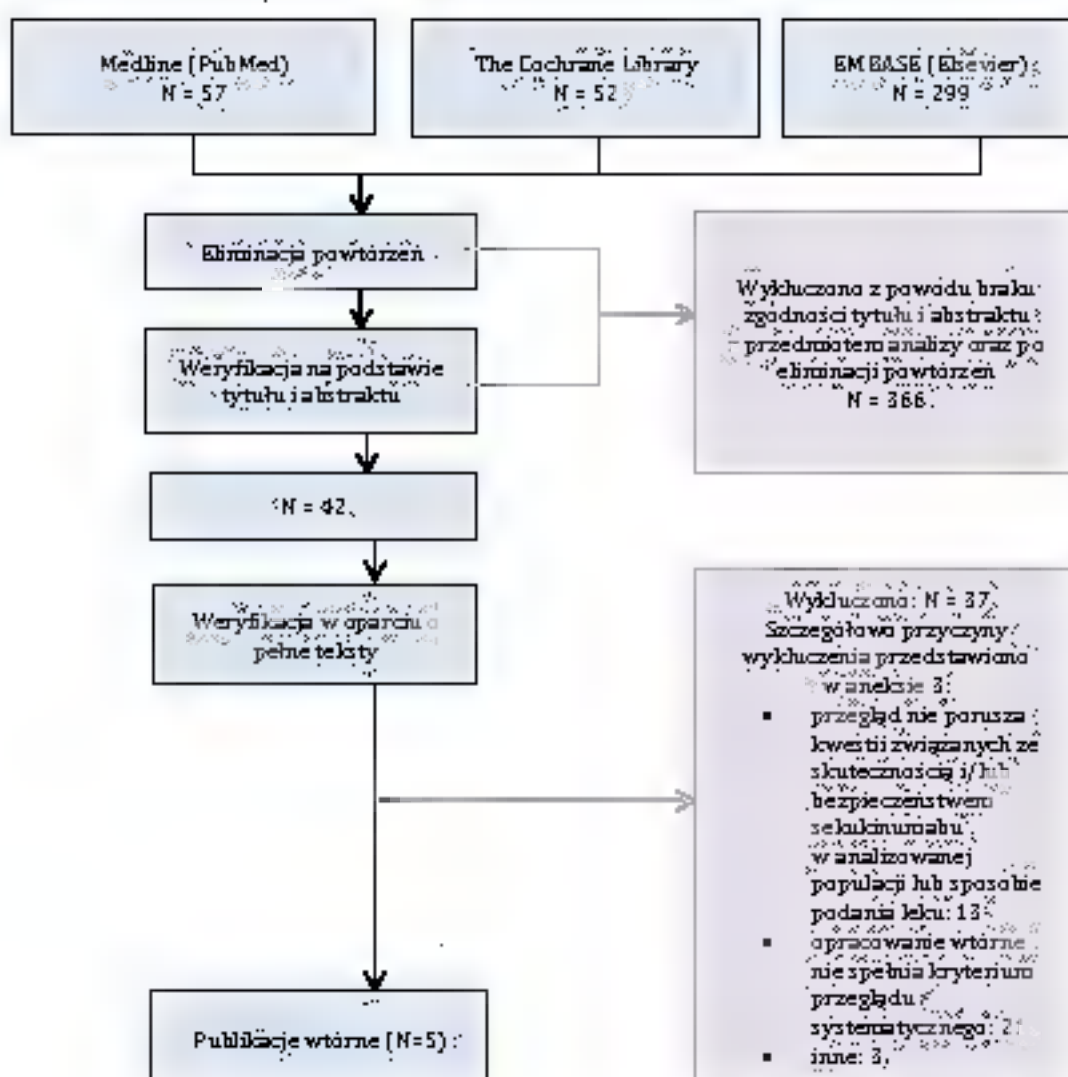
Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.



W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 408 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 42 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie. Ostatecznie do analizy włączono 5 opracowań wtórnych, które szczegółowo omówiono w rozdziale 3.2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3. Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.



3.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne spełniające kryteria wymienione w podrozdziałach 2.2 i 2.3.

Łącznie zidentyfikowano 5 opracowań spełniających predefiniowane kryteria:

- Ungprasert 2016;
- Ramiro 2016;
- Kingsley 2015;
- Shirley 2016;
- Lubrano 2016.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Włączone opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ungprasert 2016	Brak informacji na temat źródeł finansowania; w publikacji opisano: możliwy konflikt interesów.	Cel: ocena skuteczności leków biologicznych, stosowanych u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź, lub nie tolerują leczenia tradycyjnymi lekami (DMARD lub NSAID). Przeszukane bazy: Medline, Embase, Cochrane Central. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 11.2014.	Populacja: pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź, lub nie tolerują leczenia tradycyjnymi lekami (DMARD lub NSAID). Interwencja: sekukinumab, antagonisty TNF- α , ustekinumab, apremilast. Komparator: placebo, wykorzystany do porównania pośredniego. Metodyka: poszukiwano RCT porównujących skuteczność leków biologicznych z placebo w wyżej opisanej populacji; włączano badania trwające ≥ 12 tygodni, w których oceniano ACR20. Identyfikacji badań dokonywało dwoje niezależnych badaczy, którzy nie stosowali żadnych ograniczeń językowych.	Włączone badania: sekukinumab: FUTURE 2; etanercept: Mease 2000 i Mease 2004; infliksymab: IMPACT i IMPACT 2; adalimumab: ADEPT, Genovese 2007; golimumab: GO-REVEAL. Wyniki: Autorzy niniejszego przeglądu, oprócz przedstawienia w formie tabelarycznej wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, wykonali również syntezę ilościową omawianych punktów końcowych. W niniejszym przeglądzie omówiono jedynie wyniki uzyskane w zakresie ACR20. Autorzy przeglądu Ungprasert 2016, poprzez wspólny komparator, tj. placebo, porównali inhibitory TNF- α istniejące na rynku od dłuższego czasu (etanercept, infliksymab, adalimumab i golimumab) min.: z sekukinumabem. Wyniki uzyskane z niniejszego porównania pośredniego przedstawiono poniżej: • sekukinumab vs wszystkie inhibitory TNF- α analizowane jako jedna grupa: ◦ 150 mg: RR=1,10 (0,58 – 2,09), p=0,53; ◦ 300 mg: RR=1,21 (0,63 – 2,29), p=0,57. Poniżej omówiono wyniki dotyczące porównania sekukinumabu z poszczególnymi inhibitorami TNF- α (niniejsze wyniki opracowano na podstawie suplementu dołączanego do Ungprasert 2016): • sekukinumab vs etanercept: ◦ 150 mg: RR= 1,10 (0,52 – 2,31), p=0,8; ◦ 300 mg: RR=1,20 (0,57 – 2,52), p=0,63; • sekukinumab vs infliksymab:

Badanie?	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				<ul style="list-style-type: none"> o 150 mg: RR=1,43 [0,66 – 3,08], p=0,36; o 300 mg: RR=1,56 [0,72 – 3,39], p=0,26; • sekukinumab vs adalimumab: <ul style="list-style-type: none"> o 150 mg: RR=0,85 [0,39 – 1,86], p=0,68; o 300 mg: RR=0,93 [0,43 – 2,04], p=0,85; • sekukinumab vs golimumab: <ul style="list-style-type: none"> o 150 mg: RR=1,35 [0,58 – 3,17], p=0,49; o 300 mg: RR=1,48 [0,63 – 3,47], p=0,37. <p>W niniejszym przeglądzie nie oceniano bezpieczeństwa sekukinumabu.</p> <p>Wnioski: W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a inhibitorem TNF-α.</p>
Ramiro 2016	Brak informacji na temat źródeł finansowania, w publikacji opisano możliwość konfliktu interesów.	<p><u>cel:</u> aktualizacja dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central, abstrakty prezentowane na konferencjach: EULAR i American College of Rheumatology w latach 2013-2014.</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami:</u> niniejsza publikacja stanowi aktualizację wytycznych EULAR 2011, uwzględniono w niej jedynie dane</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z łuszczykowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Intervencja:</u> środki farmakologiczne stosowane w leczeniu ŁZS (w tym sekukinumab).</p> <p><u>Komparator:</u> brak informacji.</p> <p><u>Metodyka:</u> identyfikacji badań. Dokonywał jeden badacz, który nie stosował żadnych ograniczeń językowych.</p>	<p><u>Wyłączone badania:</u> sekukinumab: FUTURE 1 (nieuwzględnione w niniejszej analizie, ze względu na niewłaściwą drogę podania sekukinumabu, sekukinumab podawany dożylnie) i FUTURE 2, oraz opublikowane po 2010 roku dodatkowe publikacje: dla adalimumabu: ADEPT i dla golimumabu: GO-REVEAL.</p> <p>Wyniki: Autorzy przeglądu, oprócz przedstawienia w formie tabelarycznej wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, wykonali również syntezę ilościową omawianych punktów końcowych. Metaanalizy wykonano jedynie w zakresie poszczególnych omawianych interwencji, wówczas gdy zidentyfikowano więcej niż jedno badanie dla danego sposobu leczenia ŁZS. Poniżej omówiono wyniki uzyskane dla sekukinumabu względem placebo w zakresie ACR20, ACR50 i PASI75 (poniżej omówiono wyniki uzyskane jedynie dla populacji pacjentów z badania FUTURE 2).</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		opublikowane po 2010 roku do 7.12.2014		<p>150 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR 20: 3,12 (1,92; 5,09); ○ ACR 50: 4,90 (2,29; 10,50); ○ PAS(75: 2,97 (1,43; 6,14). <p>300 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR 20: 3,31 (2,04; 5,36); ○ ACR 50: 4,90 (2,29; 10,50); ○ PAS(75: 3,90 (1,90; 7,98). <p>W zakresie bezpieczeństwa, autorzy, przeglądu p. z. przedstawili w formie tabelarycznej odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (badanie FUTURE 2, 24 tygodnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg: 0,0%; • 300 mg: 2,0%; • placebo: 3,0%. <p>Wnioski: Sekukinumab jest skuteczny w populacji pacjentów z ŁZS. W zakresie oceny bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu ŁZS (w tym sekukinumabu), autorzy nie odnaleźli żadnych doniesień dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych. W swojej publikacji podkreślili potrzebę przeprowadzenia badań długoterminowych, oceniających bezpieczeństwo nowych leków (w tym sekukinumabu).</p>
Kingsley 2015	Brak informacji na temat źródeł finansowania; w publikacji opisano możliwości	Cel: ocena skuteczności syntetycznych oraz biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby stosowanych w łuszczycowym zapaleniu stawów.	Populacja: pacjenci, którzy spełnili kryteria diagnostyczne dla łuszczycowego zapalenia stawów. Intervencja: syntetyczne oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne	Włączane badania: sekukinumab: FUTURE 2 (abstrakt), McInnes 2014 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie), Mease 2014 (abstrakt, prawdopodobnie FUTURE 1); etanercept: Mease 2000 i Mease 2004; infliksymab: IMPACT i IMPACT 2; adalimumab: ADEPT; Golimumab: GO-REVEAL. Wyniki:

Badanie*	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	konflikt interesów.	Przeszukane bazy: PubMed; Ovid; Medline, Embase, baza danych Cochrane; autorzy dodatkowo poszukiwali nowych badań przedstawionych jedynie w formie abstraktów opublikowanych pomiędzy 2013 a 2014 rokiem. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u> : 1975-2014.	modyfikujące przebieg choroby (w tym sekukinumab). <u>Komparator</u> : brak informacji. <u>Metodyka</u> : RCT stanowiące porównanie z placebo, bądź porównujące dwa leki modyfikujące przebieg choroby względem siebie: Poszukiwano badań, w których główny punkt końcowy związany był z kliniczną oceną układu lokomotorycznego. (identyfikacji badań dokonywało dwóch niezależnych badaczy; do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim.	Autorzy, przegląd, oprócz przedstawienia w formie tabelarycznej wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, wykonali również syntezę ilościową omawianych punktów końcowych. W mniejszym przeglądzie omówiono jedynie wyniki uzyskane w zakresie ACR20. Wyniki dotyczące ACR20 przedstawiono głównie w formie graficznej: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku sekukinumabu vs placebo uzyskano RR=2,97 (2,27; 3,88), wynik istotny statystycznie na korzyść sekukinumabu (wynik dotyczył 3 badań, w tym jednej publikacji pełnotekstowej i dwóch abstraktów), - wynik dotyczył najprawdopodobniej wszystkich dawek sekukinumabu analizowanych łącznie. w przypadku pozostałych porównań inhibitorów TNF-α vs placebo, uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianych inhibitorów. W przeglądzie oceniano toksyczność wszystkich leków łącznie. Nie wyszczególniono żadnych informacji dotyczących toksyczności sekukinumabu. <u>Wnioski</u> : Ocenianie leki biologiczne (w tym sekukinumab) są skuteczne w leczeniu ŁZS.
Shirley 2016	Przegląd nie był finansowany zewnątrznie (autorzy przeglądu są pracownikami A dis/Springer; producent leku	cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i właściwości farmakologicznych sekukinumabu stosowanego w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. <u>Przeszukane bazy</u> : Medline, PubMed, Embase; referencje; doniesień; bazy	<u>Populacja</u> : pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów przyjmujący sekukinumab. <u>Intervencja</u> : sekukinumab. <u>Komparator</u> : brak informacji. <u>Metodyka</u> : Preferowano duże, poprawnie zaprojektowane	<u>Włączone badania</u> : FUTURE 2 (publikacja pełnotekstowa), McBines 2014 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie), FUTURE 1 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie); Dodatkowo omówiono wyniki dla podgrypu pacjentów z ŁZS z badań oceniających skuteczność w leczeniu łuszczycy (badania CLEAR, FUTURE i ERA SURE). <u>Wyniki</u> :

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	był jednym z organów recenzujących przegląd).	badań klinicznych, informacje od producenta leku. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u> : do 05.2016.	badania kliniczne z grupą kontrolną z odpowiednią metodologią statystyczną	W przeglądzie opisano wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. <u>Wnioski</u> : Pomimo niewielkiej ilości informacji dotyczących długotrwałych efektów leczenia sekukinumabem (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa), dostępne dane kliniczne wskazują, że sekukinumab w dawkach 150 mg i 300 mg podawany podskórnie jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu ŁZS u dorosłych pacjentów z chorobą aktywną, pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ i LMPCh. Sekukinumab jest pierwszym lekiem z klasy IL-17 zarejestrowanym w leczeniu ŁZS i stanowi użyteczną alternatywę w stosunku do inhibitorów TNF-alfa i innych celowanych LMPCh.
Lubrano 2016	Przegląd nie był finansowany zewnętrznie	<u>Cel</u> : ocena leków spoza klasy inhibitorów TNF-alfa o potencjale rejestracyjnym we wskazaniu ŁZS. <u>Wyszukane bazy</u> : PubMed, Embase. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u> : od 01.1999 do 01.2015	<u>Populacja</u> : pacjenci z ŁZS. <u>Intervencja</u> : nowe cząsteczki inne niż inhibitory TNF-alfa. <u>Komparator</u> : nie określono. <u>Metodyka</u> : poszukiwano RCT, badań obserwacyjnych, badań klinicznych (ang. clinical studies), abstraktów, opisów przypadków i prac przeglądowych. Nie stosowano ograniczeń językowych, jedynym warunkiem był abstrakt w języku angielskim.	<u>Włączone badania</u> : w zakresie oceny leczenia sekukinumabem: FUTURE 2 (publikacja pełnotekstowa), FUTURE 1 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie). Włączono także badania dla technologii niestanowiących komparatorów w niniejszej analizie, takich jak: ustekinumab, guselkumab, brodalumab, ixekizumab, apremilast, abatacept, tofacitinib, ABA-122, dazakizumab, neihulizumab. <u>Wyniki</u> : W przeglądzie opisano wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. <u>Wnioski</u> : Część nowych terapii zostało już zarejestrowanych w ŁZS, a ich skuteczność w stosunku do inhibitorów TNF-alfa może być porównana pośrednio. Niektóre cząsteczki, choć wykazują aktywność w zblizonych chorobach, takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, nie są skuteczne

Badanie*	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				w leczeniu ŁZS: Brak wniosków dotyczących leczenia wyłącznie sekukinumabem.

DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*); NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SFR – *Society for Rheumatology*; EULAR – *The European League Against Rheumatism*; * w tabeli omówiono jedynie wyniki uzyskane dla sekukinumabu oraz inhibitorów TNF; przyjętych w niniejszej analizie jako komparatory (przy czym wzięto pod uwagę jedynie wyniki uzyskane z badań spełniających również kryteria włączenia do analizy). Nie omawiano wyników dla pozostałych leków stosowanych w leczeniu ŁZS, mimo ich przedstawienia w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych.

We wszystkich opisanych opracowaniach wtórnych autorzy oceniali przede wszystkim skuteczność sekukinumabu oraz inhibitorów TNF- α stosowanych w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Kwestie związane z bezpieczeństwem sekukinumabu poruszono jedynie w jednym zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym (Ramiro 2016). Głównymi badaniami, na podstawie których dokonywano oceny sekukinumabu oraz pozostałych leków biologicznych były:

- sekukinumab: FUTURE 2;
- etanercept: Mease 2000 i Mease 2004;
- infliksymab: IMPACT i IMPACT 2;
- adalimumab: ADEPT, Genovese 2007;
- golimumab: GO-REVEAL.

Wszystkie powyżej wymienione badania spełniły również kryteria włączenia do analizy.

Syntezy ilościowej wyników badań pierwotnych dokonali autorzy przeglądu Ungprasert 2016, Ramiro 2016 i Kingsley 2015. Autorzy przeglądu Ungprasert 2016, dodatkowo wykonali porównanie pośrednie sekukinumabu z poszczególnymi ocenianymi inhibitorami TNF- α poprzez wspólny komparator, tj. placebo. W wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a inhibitorami TNF- α (w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20).

Jak wspomniano powyżej, kwestie związane z analizą bezpieczeństwa sekukinumabu poruszono jedynie w opracowaniu Ramiro 2016. W zakresie oceny bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu ŁZS (w tym sekukinumabu), autorzy nie odnaleźli żadnych doniesień dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych. W swojej publikacji podkreślili potrzebę przeprowadzenia badań długoterminowych oceniających bezpieczeństwo nowych leków (w tym sekukinumabu).

Podsumowując, z dostępnych badań wtórnych (zwłaszcza z wyników przedstawionych przez autorów opracowania Ungprasert 2016) wynika, że sekukinumab jest porównywalny z inhibitorami TNF- α w zakresie odpowiedzi reumatologicznej (ACR20).

3.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W kolejnych rozdziałach przedstawiono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędów systematycznego.

3.3.1 Opisowość i ocena ryzyka błędów systematycznych – skala Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędów systematycznych we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji,
- błąd wykonania,
- błąd detekcji,
- błąd utraty,
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędów systematycznych dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 updated March 2011*).

Szczegółowa ocena ryzyka błędów systematycznych znajduje się w aneksie 11. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędów systematycznych dla poszczególnych porównań.

3.3.1.1 Błąd selekcji (*selection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane, choć jedynie w 5 przypadkach (badania FUTURE 2, Genovese 2007, IMPACT 2, GO-REVEAL, SPIRIT-P1) podano metodę randomizacji pozwalającą na przypadkowe umieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach (w większości przypadków była to metoda IVRS - *Interactive Voice Response System*, zaś w badaniu IMPACT 2 - *dynamic patient allocation algorithm*, która nie została bliżej opisana w publikacji). W pozostałych badaniach (ADEPT, Mease 2000, Mease 2004 oraz IMPACT) nie podano żadnych informacji umożliwiających określenie ryzyka błędów systematycznych wynikającego z nieprawidłowo przeprowadzonej randomizacji.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji nie został zidentyfikowany w żadnej publikacji, jednakże ze względu na naturę metody IVRS (prawdopodobnie także algorytmu wykorzystanego w badaniu IMPACT 2), można założyć, że w badaniach, w których była ona stosowana, ryzyko błędów wynikające z niepoprawnego ukrycia kodu randomizacji jest niskie. W pozostałych badaniach brak jakichkolwiek danych na ten temat, przez co ryzyko określono jako nieznanne.

3.3.1.2 Błąd wykonania (*performance bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy są określone jako *double-blind*, lecz tylko w niektórych przypadkach wprost opisano, która grupa była zaślepiona (w badaniu IMPACT - personel medyczny i pacjenci, w IMPACT-2 - personel, w badaniu SPIRIT-P1 zaślepienie uczestników, personelu i badaczy określono wprost jedynie w odniesieniu do kryteriów odpowiedzi w 16. tygodniu}. W opisie badań FUTURE 2, Genovese 2007, SPIRIT-P1, Mease 2000, Mease 2004 również można znaleźć informacje, że zarówno badacze, jak i pacjenci nie mieli świadomości przynależności poszczególnych osób do grup otrzymujących badany lek lub placebo (podkreślenie identycznej postaci, sposobu podania, podawania dwóch zastrzyków jednocześnie itp.). W związku z powyższym, we wszystkich wymienionych badaniach ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy i badanych określono jako niskie. Podobną ocenę przyjęto w przypadku badania GO-REVEAL, określonego jako *double-blind*, w którym podano dodatkowo informację, że zaślepione zostały osoby badane. W opisie badania ADEPT brak szczegółowych informacji opisujących zaślepienie, dlatego też ryzyko opisano jako nieznanne.

3.3.1.3 Błąd detekcji (*detection bias*)

W większości publikacji brak jakichkolwiek informacji w opisie badań na temat zaślepienia oceny wyników końcowych (w badaniu FUTURE 2, podano, że analitycy danych pozostali zaślepieni do 24 tygodnia badania}. Mimo to, ze względu na naturę analizowanych punktów końcowych, można założyć, że ryzyko wynikające z błędu detekcji jest takie samo, jak w przypadku błędu wykonania. Ponadto, w badaniu SPIRIT-P1 podano informację o zaślepieniu uczestników, personelu i badaczy w odniesieniu do kryteriów oceny w 16. tygodniu, co - biorąc pod uwagę inne informacje wynikające z opisu badania i wyników - pozwala założyć niskie ryzyko błędu detekcji. Dodatkowo, w badaniach ADEPT i GO-REVEAL pojawiają się zdania na temat niezależnych analityków, niemających dostępu do danych na temat pacjentów, dlatego też zdecydowano, że ryzyko wynikające z niezaślepienia oceny efektów jest w tych badaniach (podobnie jak w pozostałych) niskie.

3.3.1.4 Błąd utraty (*attrition bias*)

Analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono w większości badań (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano na grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub na grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę}. W przypadku badania IMPACT 2 stwierdzono, że analiza bezpieczeństwa przeprowadzona była w sposób *as-treated*

(niektórzy pacjenci otrzymali infliksymab przez pomyłkę, grupę placebo w tej analizie zmniejszono, wprowadzono nową grupę na potrzeby tej analizy), dlatego też ryzyko związane z błędem utraty określono jako wysokie.

Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związane z dużą utratą pacjentów z obserwacji odnotowano w przypadku badania Mease 2004, w którym aż 20% pacjentów przerwało badanie (znaczna większość, 32 z 40, w grupie placebo) oraz Genovese 2007, w którym również była znaczna dysproporcja pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy odeszli z poszczególnych grup. W pozostałych badaniach wycofano nie więcej niż 15% pacjentów, przy czym zazwyczaj odnotowywano porównywalne przyczyny i liczby wykluczonych pacjentów w grupach interwencji i placebo. Na potrzeby uzupełnienia niepełnych danych dla pacjentów utraconych z obserwacji przyjmowano zwykle, że pacjenci nie odpowiadali na leczenie lub stosowano metodę LOCF (*Last Observation Carried Forward*), jednak ze względu na niewielki odsetek pacjentów opuszczających badanie zdecydowano się na określenie ryzyka błędu wynikającego z niekompletnych danych jako niskiego.

3.3.1.5 Błąd raportowania (*reporting bias*)

We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi) określono jako niskie.

3.3.1.6 Ocena ogólna

Niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen określono jedynie dla 3 badań: FUTURE 2, SPIRIT-P1 oraz GO-REVEAL, dla których przyjęto także niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego. Ze względu na niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen w badaniach ADEPT, IMPACT oraz Mease 2000, przyjęto nieznaną poziom ogólnego ryzyka błędu systematycznego, co oznacza, że w badaniach tych może występować potencjalny błąd poddający w wątpliwość wyniki. W przypadku badań Mease 2004, Genovese 2007 oraz badania IMPACT 2 przyjęto wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego, oznaczające potencjalny poważny błąd osłabiający pewność wyników.

3.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

- Pytanie 1: Czy praca opisana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej. Tabelę z ocenami w każdej z kategorii przedstawiono w tabeli w aneksie 11.

Sekukinumab vs placebo

Badanie FUTURE 2 było wysokiej jakości i uzyskało 5 punktów w skali Jadad.

Adalimumab vs placebo

Badania dotyczące adalimumabu były umiarkowanej i wysokiej jakości zgodnie z kryteriami oceny Jadad. Badanie ADEPT uzyskało 3 punkty w skali Jadad, badanie Genovese 2007 - 4 punkty, zaś badanie SPIRIT-P1 - 5 punktów w skali Jadad. Umiarkowana jakość badania ADEPT wynikała z braku opisu metody randomizacji oraz metody zaślepienia.

* Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996 Feb;17 (1):1-12.

Etanercept vs placebo

Oba badania porównujące etanercept z placebo były wysokiej jakości - uzyskały po 4 punkty w skali Jadad.

Inflixymab vs placebo

Badania dotyczące infliksymabu były wysokiej jakości - badanie IMPACT uzyskało 4 punkty, natomiast badanie IMPACT 2 - 5 punktów w skali Jadad.

Golimumab vs placebo

Badanie GO-REVEAL było wysokiej jakości i uzyskało 4 punkty w skali Jadad.

Podsumowując, przeważająca większość włączonych do przeglądu badań była wysokiej jakości - 5 badań uzyskało 4 punkty w skali Jadad, a 3 badania - 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości - uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

3.4 Ocena przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR [skala AMSTAR]. Szczegółowa ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR znajduje się w aneksie 12. Poniżej podsumowano wyniki uzyskane dla poszczególnych badań.

Przeglądy Ungprasert 2016, Ramiro 2016 oraz Kingsley 2015, uzyskały ≥ 5 punktów w skali AMSTAR, zostały one sklasyfikowane jako przeglądy o umiarkowanej jakości. Przeglądy Lubrano 2016 i Shirley 2016 uzyskały < 5 punktów w skali AMSTAR i zostały sklasyfikowane jako przeglądy o niskiej jakości. Do obniżenia punktacji przyczynił się m.in. brak oceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacyjnej, brak wykazanych źródeł finansowania oraz brak listy opracowań wykluczonych z opracowania.

3.5 Wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji HTA

Poniżej przedstawiono wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*). Dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji, na których odnaleziono rekomendacje refundacyjne [APD Cosentyx]. Przedstawiono wyniki analizy wyłącznie w zakresie danych klinicznych. Należy zauważyć, że pomimo

podnoszonych wątpliwości metodologicznych, we wszystkich przypadkach, w których została wydana rekomendacja (G-BA/IQWiQ, HAS, PBAC, CADTH), była ona pozytywna.

3.5.1 CADTH

Analizę opublikowano w sierpniu 2016. CADTH analizowała przede wszystkim badania porównujące sekukinumab z placebo, choć wnioskodawca dostarczył analizę sieciową porównującą sekukinumab z etanerceptem, infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, ustekinumabem, certolizumabem i apremilastem. CADTH stwierdziła wyższość w zakresie skuteczności w stosunku do placebo oraz brak dowodów, w tym brak porównań bezpośrednich, pozwalających na wnioskowanie o lepszej skuteczności lub profilu bezpieczeństwa w stosunku do leków biologicznych refundowanych w leczeniu ŁZS.

W przeprowadzonym przez CADTH przeglądzie systematycznym zidentyfikowano i włączono do analizy dwa badania kontrolowane placebo, FUTURE 1 i FUTURE 2. Stwierdzono brak badań porównujących bezpośrednio sekukinumab i inne leki biologiczne i apremilast, zaś wnioskowanie w oparciu o dostarczoną przez wnioskodawcę analizę sieciową określono jako ograniczone, ze względu na heterogeniczność populacji we włączonych do opracowania badaniach.

3.5.2 G-BA/IQWiQ

Wyniki analizy opublikowano w marcu 2016. G-BA założyła, że odpowiednimi komparatorami dla sekukinumabu w analizie dotyczącej łuszczykowego zapalenia stawów (przeprowadzono również analizę dla wskazania zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa) są inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab). Ze względu na brak odpowiednich badań, nie jest możliwe udowodnienie istnienia dodatkowych korzyści z leczenia sekukinumabem w stosunku do inhibitorów TNF-alfa (co jest zgodne z analizami producenta leku). Żadna z dawek nie została wyróżniona w analizie.

Producent leku przeprowadził przegląd niesystematyczny mający na celu określenie możliwości wykonania porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem a inhibitorami TNF-alfa. Wskutek przeprowadzenia przeglądu, nie odnaleziono jednak odpowiednich badań. Nie ma możliwości oceny poprawności przeglądu, ponieważ nie dostarczono informacji o kryteriach włączenia, strategii oraz wynikach przeszukiwania.

Dodatkowo, producent załączył do dokumentacji dwa niepublikowane porównania pośrednie (analiza sieciowa). Opierając się na nich producent stwierdził brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Porównania nie są dostępne publicznie.

Pozostaje niejasne, czy rzeczywiście porównania pośrednie nie są możliwe do przeprowadzenia i czy można za ich pomocą ocenić korzyść terapii sekukinumabem w stosunku do leczenia inhibitorami TNF-alfa.

3.5.3 HAS

Analizę wykonano do kwietnia 2016, wyniki opublikowano w czerwcu 2016. Oceniano obie zarejestrowane dawki sekukinumabu (150 mg i 300 mg). Wartość terapeutyczną (SMR, fr. *service médical rendu*) leku Cosentyx® określono jako umiarkowaną (fr. *modéré*), przy jednoczesnym braku dodatkowych korzyści z terapii (ASMR, fr. *amélioration du service médical rendu*) w stosunku do inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol) oraz ustekinumabu.

Powyzsze wnioski oparto na następujących przesłankach:

- wielkość efektu klinicznego jest trudna do oszacowania w oparciu o wyniki badania FUTURE 2, do którego włączano pacjentów nieodpowiadających kryterium włączenia do leczenia biologicznego (pacjenci nieleczeni LMPCh, fr. *patients naïfs de traitement de fond*)*;
- brak porównania z którymkolwiek inhibitorem TNF-alfa, chociaż porównanie takie było możliwe;
- brak wykazania skuteczności w zakresie spowolnienia uszkodzenia stawów przy dawkowaniu zgodnym z rejestracją;
- istnienie technologii opcjonalnych, których skuteczność w leczeniu uszkodzeń stawów została udowodniona.

Tak jak w przypadku ustekinumabu, uznano, że sekukinumab nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia (tj. lekami pierwszego wyboru powinny być inhibitory TNF-alfa), ze względu na brak odpowiednich danych porównujących dostępne leki oraz brak wykazania skuteczności zarejestrowanego dawkowania w zakresie spowolnienia uszkodzeń strukturalnych.

* Do badania FUTURE 2 włączani byli pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia LMPCh, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i lekami TNF-alfa. Trudno określić czego dokładnie dotyczy określenie „traitement de fond”

Producent sekukinumabu przedstawił dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania 3 fazy, FUTURE 1 i FUTURE 2, o podobnej metodologii, obejmujące łącznie 1003 pacjentów. Jedynie badanie FUTURE 2 przedstawia efekty leczenia dla dawki i sposobu podania leku zgodnego z zarejestrowanym. Spowolnienie uszkodzeń stawowych oceniono jedynie w badaniu FUTURE 1. Nie przedstawiono żadnych badań porównujących sekukinumab z inhibitorem TNF-alfa lub innym leczeniem aktywnym, choć inhibitory TNF-alfa są zarejestrowane od 2003 r.

3.5.4 NHSC

Dokument, mający charakter notatki opisującej technologię, powstał w listopadzie 2012 r. W czasie powstawania dokumentu, sekukinumab był na etapie badań klinicznych II i III fazy.

3.5.5 PBAC

Analizę opublikowano w marcu 2016. Wniosek wykonano w celu wprowadzenia na listę PBS sekukinumabu jako alternatywy dla figurujących na niej obecnie leków w biologicznych modyfikujących przebieg choroby (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol).

Głównym komparatorem w analizie był adalimumab, komparatorami drugorzędowymi były etanercept, infliksymab, golimumab i certolizumab pegol (zgodnie z analizą wnioskodawcy). Jako potencjalne komparatory PBAC wyróżnił także ustekinumab i inne leki rekomendowane przez PBAC, ale niewłączone na listę PBS.

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio sekukinumab z komparatorami. Analizę oparto na serii 5 porównań pośrednich przeprowadzonych na bazie 9 badań kontrolowanych placebo (placebo wykorzystano jako wspólny komparator). 6 porównanie pośrednie dotyczyło sekukinumabu i metaanalizy wyników dla inhibitorów TNF-alfa. Dodatkowo wyekstrahowano dane dla ustekinumabu.

Ryzyko błędów systematycznych porównań pośrednich określono jako niejasne, ze względu na potencjalną heterogeniczność włączonych badań. Różnice dotyczyły konstrukcji badań (szczególnie opcji typu *serially escape*), kryteriów włączenia, charakterystyki wyjściowej, oceny punktów końcowych (czas obserwacji, liczba uwzględnionych stawów) oraz czasu, w jakim przeprowadzono badanie (poszczególne badania przeprowadzono na przestrzeni ponad 10 lat). Jedynie badania dla sekukinumabu, certolizumabu pegol i jedno z badań dla ustekinumabu uwzględniały zarówno pacjentów leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. By

zwiększyć homogeniczność analizy, wnioskodawca wykonał porównania pośrednie wyłącznie dla populacji pacjentów w nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono sekukinumab (150 mg i 300 mg) jako równoważny w zakresie skuteczności w stosunku do adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu i certolizumabu pegol (zarówno w przypadku monoterapii, jak i terapii łączonych). PBAC uznała, że twierdzenie równoważności w stosunku do adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu nie jest wystarczająco poparte dowodami. PBAC uznaje równoważność sekukinumabu w stosunku do certolizumabu pegoli i ustekinumabu.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie:
 - o placebo - badanie FUTURE 2;
- porównanie pośrednie:
 - o adalimumab - badanie ADEPT, Genovese 2007 i SPIRIT-P1;
 - o etanercept - badanie Mease 2000 i Mease 2004;
 - o infliksymab - badanie IMPACT i IMPACT 2;
 - o golimumab - badanie GO-REVEAL.

Porównanie bezpośrednie sekukinumab vs placebo

Do porównania sekukinumabu z placebo włączono jedno randomizowane badanie kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych - FUTURE 2.

W badaniu oceniano 397 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do sekukinumabu i otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 4. Dawka wnioskowana w ramach programu lekowego to 150 mg - jedynie ta dawka analizowana jest w ramach niniejszego raportu. Dawka 150 mg stosowana jest u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali leków w anty-TNF i chorych bez tuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.*

W ramach badania FUTURE 2 analizowano oba zarejestrowane schematy dawkowania sekukinumabu (zarówno 150 mg, jak i 300 mg), jednak kryteria przydzielenia pacjentów do poszczególnych dawek nie pokrywały się z ograniczeniami wymienionymi w ChPL, tj. dawkę 150mg otrzymywali również pacjenci, którzy wcześniej stosowali leki anty-TNF lub którzy mieli nasiloną tuszczycę. Ogółem, 63% pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg nie było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa; jednocześnie 67% pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg nie miało zmian tłuszczycowych kwalifikujących się jako umiarkowane lub ciężkie (biorąc pod uwagę kryterium PASI).

W badaniu FUTURE 2, autorzy dodatkowo przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, stratyfikowanych w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów

*Sekukinumab w dawce 300 mg zalecany (zarejestrowany) jest pacjentom z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub pacjentom z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF. Dawka 75 mg nie jest zarejestrowana.

TNF-alfa - analiza w podgrupach została wykonana jedynie w zakresie oceny skuteczności leczenia. Z badania FUTURE 2 wyodrębniono podgrupy, do których włączano pacjentów najbardziej kwalifikujących się do danego schematu dawkowania (tj. pacjentów zgodnych z kryteriami włączenia przyjętymi w ramach niniejszej analizy oraz dawkowaniem przedstawionym w ChPL). Dane te pozwoliły na dodatkowe przeanalizowanie ramach niniejszego raportu wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa nie jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia przyjętymi w ramach niniejszej analizy oraz dawkowaniem przedstawionym w ChPL i we wnioskowanym programie lekowym, ponieważ mogą się w niej znajdować pacjenci z PASI>10, którzy wg ChPL powinni kwalifikować się do leczenia dawką 300 mg.*

Analizowane grupy pacjentów

W ramach niniejszego raportu, przeanalizowano wyniki uzyskane dla całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg oraz wyniki uzyskane w podgrupie, do której włączano pacjentów najbardziej kwalifikujących się do danego schematu dawkowania (pacjentów zgodnych z kryteriami włączenia przyjętymi w ramach niniejszej analizy oraz dawkowaniem przedstawionym w ChPL i we wnioskowanym programie lekowym). Podsumowując, analizowano następujące grupy:

- wszyscy pacjenci przyjmujący dawkę 150 mg;
- podgrupa pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Pomimo, że w badaniu FUTURE 2 (McInnes 2015) nie wszyscy pacjenci otrzymywali odpowiednią dawkę zdecydowano o przedstawieniu w analizie wyników uzyskanych w pełnej grupie, gdyż wyniki te odpowiadają populacji, dla której definiowana była moc statystyczna badania, w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.

Analizowane punkty czasowe

W ramach niniejszej analizy, w zakresie skuteczności, wyniki oceniano dla dwóch punktów czasowych:

*W ramach niniejszego raportu nie analizowano podgrupy pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa, przyjmujących w badaniu FUTURE 2 dawkę sekukinumabu 300 mg, ze względu na mały odsetek osób kwalifikujących się powyższego schematu dawkowania. W tej podgrupie pacjentów max 20 z 67 pacjentów mogło mieć PASI>10, natomiast minimalnie jedynie 9 pacjentów (przy założeniu, że wszyscy pacjenci z PASI≤10, nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa).

- 12.-16. tydzień - w celu oceny momentu uzyskania odpowiedzi:
 - o w przypadku sekukinumabu tydzień 16., ponieważ, zgodnie z ChPL preparatu Cosentyx® i wnioskowanym programem lekowym, odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia;
 - o w przypadku komparatorów, w miarę możliwości tydzień 12., co jest zgodne z punktem czasowym oceny odpowiedzi w istniejącym programie lekowym; w przypadku braku wyników dla 12 tygodnia, pod uwagę brano wyniki oceniane w punktach czasowych najbardziej zbliżonych do powyższego okresu.
- 24 tydzień - w celu oceny utrzymania odpowiedzi

Analiza bezpieczeństwa dotyczyła całej populacji przyjmujących sekukinumab 150 mg lub placebo. Brak jest danych wydzielonych dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W zakresie bezpieczeństwa, w przypadku każdego z włączonych badań wyniki oceniane były w zróżnicowanym horyzoncie czasowym:

- sekukinumab (FUTURE 2) oraz infliksymab (IMPACT) - 16 tygodni;
- adalimumab (Genovese 2007) oraz etanercept (Mease 2000) - 12 tygodni;
- adalimumab (ADEPT, SPIRIT-P1), etanercept (Mease 2004) oraz golimumab (GO-REVEAL) oraz infliksymab (IMPACT 2) - 24 tygodnie.

Analizowane punkty końcowe

W przypadku każdego porównania (porównanie bezpośrednie każdej z analizowanych technologii z placebo oraz porównanie pośrednie sekukinumabu z poszczególnymi technologiami opcjonalnymi, przy czym nie dla wszystkich technologii opcjonalnych dostępne były wyniki dla każdego z wymienionych punktów), analizowano następujące punkty końcowe (wyniki dla tych punktów zostały zidentyfikowane w badaniu FUTURE 2):

- w zakresie skuteczności:
 - o odpowiedź ACR20 - zdefiniowana jako poprawa o przynajmniej 20% (w stosunku do wartości wejściowej) w kryteriach związanych z bolesnością i obrzękiem stawów oraz w przynajmniej 3 następujących kryteriach: ogólna ocena wykonana przez pacjenta, ogólna ocena wykonana przez lekarza, ból, ocena upośledzenia fizycznego, wartość wskaźników zapalenia;
 - o odpowiedź ACR50 - zdefiniowana jako poprawa o przynajmniej 50% w kryteriach odpowiedzi ACR (*American College of Rheumatology*);
 - o odpowiedź ACR70 - zdefiniowana jako poprawa o przynajmniej 70% w kryteriach odpowiedzi ACR (*American College of Rheumatology*);

- o odpowiedź PsARC - zdefiniowana jako poprawa w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów: bolesność stawów, opuchlizna stawów, ogólna ocena lekarza, ogólna ocena pacjenta;
- o odpowiedź PASI75 - redukcja nasilenia zmian łuszczycowych o 75% ocenianych w skali PASI (*Psoriasis Area Severity Index*);
- o odpowiedź PASI90 - redukcja nasilenia zmian łuszczycowych o 90% ocenianych w skali PASI (*Psoriasis Area Severity Index*);
- o ustąpienie *dactylitis*, tzw. palców kietbaskowatych - oceniane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono *dactylitis* na początku badania;
- o zmiana wyniku *dactylitis* - zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej (wynik w skali od 0-20, po 1 punkcie na każdy palec przy stwierdzeniu obecności *dactylitis*);
- o ustąpienie *enthesitis*, tj. zapalania przyczepów ścięgniętych - oceniane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono *enthesitis* na początku badania;
- o zmiana wyniku *enthesitis* - mierzona w skali LEI (ang. *Leads Enthesitis Index*) - zmiana wyniku dla 6 ścięgien (wynik w zakresie 0-6, wartość dla każdego ścięgna może przyjąć wartość 0 - brak zapalenia, lub 1 - obecność zapalenia) w stosunku do wartości wyjściowej;
- o zmiana wyniku DAS28-CRP - zmiana wyniku w skali aktywności choroby DAS28 dot. 28 stawów i CRP (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*) w stosunku do wartości wyjściowej;
- o zmiana wyniku HAQ-DI - zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia - wskaźnik niepełnosprawności (HAQ-DI) w stosunku do wartości wyjściowej;
- o zmiana wyniku SF36-PCS* - zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia - domena zdrowia fizycznego (PCS ang. *physical component summary*) w stosunku do wartości wyjściowej;
- o zmiana wyniku SF36-MCS - zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia - domena zdrowia psychicznego (MCS ang. *mental component summary*) w stosunku do wartości wyjściowej;
- w zakresie bezpieczeństwa:
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o poważne zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - o infekcje;

*Ze względu na brak parametrów statystycznych, uniemożliwiających wykonanie porównania pośredniego, wyniki dla komponenty psychicznej przedstawiono wyłącznie dla sekukinumabu (tj. nie ekstrahowano wyników dla technologii opcjonalnych).

- o najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy (poza badaniem Mease 2000), pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ACR20, w przypadku badania Mease 2000, pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź PsARC.

4.1 Sekukinumab vs placebo

4.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności sekukinumabu 150 mg w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR 20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR 50,
- odpowiedź ACR 70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI 75,
- odpowiedź PASI 90,
- ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych),
- zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych),
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych),
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych),
- zmiana wyniku DAS28-CRP,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS,
- zmiana wyniku SF36-MCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR 20,
- odpowiedź ACR 50,
- odpowiedź ACR 70,
- odpowiedź PASI 75,
- odpowiedź PASI 90,
- ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych), ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

4.1.1.1 Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg

4.1.1.1.1 Odpowiedź ACR20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 16. tygodniu, odnotowano istotną, statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów w wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 150 mg, vs placebo - 16 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTR (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
FUTURE 2	61	100	61,0	19	98	19,4	6,50 (3,42; 12,36)	<0,001 [§]	41,61 (29,26; 53,97)	3 [§] (2,4)

*liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

W 24 tygodniu zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w grupie sekukinumabu 150 mg w porównaniu do grupy placebo, w przypadku efektów w wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz poniższa tabela.

Ze względu na hipotezę badania (*superiority*) oceniano również, czy różnica odpowiedzi ACR20 pomiędzy analizowanymi grupami wynosiła co najmniej 26% (przyjęta *a priori* granica wyższości terapeutycznej). Ponieważ warunek ten został spełniony, stwierdzono, że sekukinumab 150 mg powoduje istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR20. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.*

*Oszacowano, że potrzeba 100 pacjentów w każdej analizowanej grupie, by wykazać, poprzez dokładny test Fisher'a, różnicę na poziomie 26% w częstości uzyskiwania odpowiedzi ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w 24. tygodniu obserwacji z mocą statystyczną 92% oraz z mocą około 80% w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Przyjęta różnica w wysokości 26% dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynika z oczekiwanego poziomu odpowiedzi w grupie placebo (21%) oraz w grupie sekukinumabu (55%, średnie ważone wyników leczenia wśród pacjentów nieprzyjmujących oraz przyjmujących wcześniej inhibitory TNF-alfa w badaniach PSUMMIT I i II). W planowaniu wielkości populacji uwzględniono potrzebę włączenia około 40% pacjentów stosujących wcześniej inhibitory TNF-alfa.

Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	51	100	51,0	15	98	15,3	5,76 (2,93; 11,32)	<0,001	35,69 (23,58; 47,81)	3 (3; 5)*

*2,80 (2,09; 4,24).

4.1.1.1.2 Odpowiedź ACR50

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 16. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 16 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	38	100	38,0	6	98	6,1	9,40 (3,75; 23,57)	<0,001	31,88 (21,25; 42,51)	4 (3; 5)

W 24. tygodniu również zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie sekukinumabu 150 mg, w porównaniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz poniższa tabela.

Tabela 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	35	100	35,0	7	98	7,1	7,00 (2,93; 16,74)	<0,001 ³	27,86 (17,21; 38,51)	4 (3; 6)

4.1.1.1.3 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI w p.p.)	NNTP (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	21	100	21,0	1	98	1,0	25,78 (3,39; 195,93)	0,0017	19,98 (11,75; 28,21)	6 (4; 9)

4.1.1.1.4 Odpowiedź PsARC

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI w p.p.)	NNTP (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	62	100	62,0	29	98	29,6	3,88 (2,15; 7,02)	<0,001	32,41 (19,29; 45,53)	4 (3; 6)

*wyniki dotyczące odpowiedzi PsARC opracowano na podstawie charakterystyki produktu Cosentyx®, tego punktu końcowego nie raportowano ani w głównej publikacji, ani w suplemencie do badania FUTURE 2.

4.1.1.1.5 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Tabela 9. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	28	58	48,3	7	43	16,3	4,80 (1,84; 12,53)	0,0014	32,00 (15,05; 48,94)	4 (3; 7)

4.1.1.1.6 Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Tabela 10. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	19	58	32,8	4	43	9,3	4,75 (1,48; 15,24)	0,0088	23,46 (8,58; 38,33)	5 (3; 12)

4.1.1.1.7 Ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kielbasowatych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kielbasowatych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p.	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	16	32	50,0	4	27	4,8	5,75 (1,62; 20,43)	0,0069	35,19 (13,28; 57,09)	2 (1; 7)

4.1.1.1.8 Zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych)

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą w zakresie zmiany wyniku *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) w 16. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej. *Dactylitis* oceniano w dwustopniowej skali, biorąc pod uwagę obecność zmiany (1 punkt) lub jej brak (0 punktów) w obrębie każdego z palców (możliwe wyniki w skali 0-20).

Tabela 12 Zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palce kietbaskowate) w 16. tygodniu leczenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg.			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p.
	N	Srednia	SD	N	Srednia	SD		
FUTURE 2	32	3,1	4,5	27	-0,6	2,4	2,50 (-4,30; -0,70)	0,0087

4.1.1.1.9 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 13 Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p.	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	27	64	42,2	14	65	21,5	2,66 (1,23; 5,75)	0,0130	20,65 (4,96; 36,34)	4 (2; 20)

4.1.1.1.10 Zmiana wyniku enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniętych)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyniku enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniętych) w 16. tygodniu badania pomiędzy terapią z zastosowaniem sekukinumabu 150mg a przyjmowaniem placebo - patrz tabela poniżej. Enthesitis oceniano w skali LEI (*Leads Enthesitis Index*) w obrębie 6 przyczepów kończyn dolnych (kłykieć przyśrodkowy kości udowej, proksymalny koniec ścięgna Achillesa, nadkłykieć boczny kości ramiennej, wszystkie na lewej i prawej kończynie). Wynik w skali LEI mieści się w zakresie od 0 do 6.

Tabela 14 Zmiana wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniętych) w 16 tygodniu leczenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
FUTURE 2	64	1,5	2,0	65	0,9	2,1	0,60 (-1,31; 0,11)	0,0990

4.1.1.1.11 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS28-CRP w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 15 Zmiana wyniku DAS28-CRP - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	1,58	1,10	98	0,96	1,48	-0,62 (-0,98; -0,26)	0,0010

*Obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.12 Zmiana wyniku HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia pacjentów (mierzonego poprzez HAQ-DI) w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	-0,48	0,50	98	-0,31	0,59	-0,17 (-0,32; -0,02)	0,0307

*Obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.13 Zmiana wyniku SF36-PCS

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą jakości życia w zakresie komponenty fizycznej (mierzonej SF-36-PCS) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	6,39	7,30	98	1,95	9,60	4,44 (2,06; 6,82)	0,0003

*Obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.14 Zmiana wyniku SF36-MCS

Wyniki dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36 ekstrahowano z abstraktu konferencyjnego zidentyfikowanego w ramach aktualizacji przeglądu [Rahman 2015]. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia, oraz biorąc pod uwagę fakt, że komponenta mentalna nie stanowiła przedmiotu testowania statystycznego w badaniu FUTURE 2 (nie podano żadnych parametrów statystycznych pozwalających na obliczenie istotności statystycznej różnic), przedstawione wyniki mają charakter jedynie orientacyjny i zaprezentowano je w celu uzupełnienia wartości wynikających z komponenty fizycznej SF-36, a samego abstraktu nie ujęto w diagramie PRISMA ani w liczbie publikacji włączonych do opracowania.*

* Z tych samych powodów (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia, oraz pominięcie w testowaniu statystycznym w badaniu FUTURE 2) nie analizowano pozostałych punktów końcowych przedstawionych w abstrakcie Rahman 2015.

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała numeryczną poprawą jakości życia w zakresie komponenty mentalnej (mierzonej SF-36-MCS) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Zmiana wyniku SF36-MCS w 24 tygodniu leczenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
FUTURE 2	100	6,07	b.d.	98	3,69	b.d.	2,38	ND

4.1.1.2 Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa

4.1.1.2.1 Odpowiedź ACR20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 16. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 16. tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
FUTURE 2	43	63	68,1	11	63	20,6	8,27 (3,68; 18,56)	<0,001	17,62 (32,39; 62,85)	2,10 (1,59; 3,09)

*liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB ^a (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 1	40	63	63,5	10	63	15,9	9,22 [*] (3,95; 21,53)	<0,001	47,62 [*] (32,69; 62,54)	3 [*] (2,4)

*liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

4.1.1.2.2 Odpowiedź ACR50

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR50 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB ^a (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	28	63	44,4	4	63	6,3	11,80 [*] (3,82; 36,46)	<0,001	38,10 [*] (24,43; 51,76)	3 [*] (2,5)

4.1.1.2.3 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB ^a (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	17	63	27,0	1	63	1,6	22,91 [*] (2,94; 178,44)	0,0028	25,40 [*] (14,01; 36,78)	4 [*] (3,8)

4.1.1.2.4 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Tabela 23. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR _a (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 1	20	36	55,6	6	31	19,4	5,21 [1,72; 15,76]	0,0035	36,20 [14,83; 57,58]	3 [2; 7]

4.1.1.2.5 Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	14	36	38,9	3	31	9,7	5,94 [1,51; 23,29]	0,0106	29,21 [10,19; 48,24]	4 [3; 10]

4.1.1.2.6 Ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTR (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	12	21	57,1	3	17	17,6	6,22 (1,36; 28,37)	0,0182	39,50 (11,63; 67,36)	2 (1; 8)

4.1.1.2.7 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - sekukinumab 150 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTR (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	17	37	45,9	12	42	28,6	2,13 (0,84; 5,39)	0,1124	17,37 (-3,71; 38,46)	-

4.1.2 Bezpieczeństwo

W przypadku analizy danych dotyczących bezpieczeństwa terapii sekukinumabem należy podkreślić, że badanie FUTURE 2 było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty

wzwiązku z różnym czasem ekspozycji). Brak jest danych dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności,
 - o zapalenia zatok,
 - o tłuszczycowych artropatii,
 - o zakażenia dróg moczowych,
 - o krwimoczcu,
 - o wymiotów.

4.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI w p.p.)	NNTH (95% CI)	
	N	%	N	%					
FUTURE 2	57	100	57,0	98	58,2	0,95 (0,54; 1,68)	0,8685	-1,16 (-14,93; 12,60)	—

4.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 28 Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab 150 mg vs.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 1	15	100	1,0	2	98	2,0	0,48 (0,04; 5,44)	0,5572	1,04 (-4,45; 2,37)	—

4.1.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 29 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	0	100	0,0	3	98	3,1	0,14 (0,01; 2,66)	0,1885	3,06 (-6,95; 0,83)	—

4.1.2.4 Infekcje lub zakażenia

W zakresie częstości występowania infekcji lub zakażeń, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 30 Infekcje lub zakażenia - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	30	100	30,0	30	98	30,6	0,97 (0,53; 1,78)	0,9253	-0,61 (-13,42; 12,19)	—

4.1.2.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu FUTURE 2 jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto te zdarzenia, które występowały u co najmniej 2% pacjentów (pod uwagę brano łącznie wszystkie grupy przyjmujące sekukinumab) w horyzoncie 16 tygodni.

Pod względem żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab 150 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p.	RD (95% CI) p.p.	NNT# (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
FUTURE 2	8	100	8,0	7	98	7,1	1,13 (0,39; 3,25)	0,8198	0,86 (-6,51; 8,22)	—
Zapalenie nosogardzieli										
FUTURE 2	4	100	4,0	8	98	8,2	0,47 (0,14; 1,61)	0,2289	-4,16 (-10,81; 2,48)	—
Biegunka										
FUTURE 2	2	100	2,0	3	98	3,1	0,65 (0,11; 3,95)	0,6367	-1,06 (-5,44; 3,32)	—
Ból głowy										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Nudność										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Zapalenie zatok										
FUTURE 2	2	100	2,0	1	98	1,0	1,98 (0,18; 22,19)	0,5797	0,98 (-2,41; 4,37)	—
Zmęczenie / zmęczenie										
FUTURE 2	3	100	3,0	2	98	2,0	1,48 (0,24; 9,08)	0,6690	0,96 (-3,40; 5,32)	—
Zakażenie dróg moczowych										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Krwawienie										
FUTURE 2	3	100	3,0	1	98	1,0	3,00 (0,31; 29,35)	0,3451	1,98 (-1,91; 5,87)	—
Wymioty										
FUTURE 2	2	100	2,0	1	98	1,0	1,98 (0,18; 22,19)	0,5797	0,98 (-2,41; 4,37)	—

4.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego

4.2.1 Adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie adalimumabu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono trzy randomizowane badania kliniczne: ADEPT (12 i 24 tydzień), SPIRIT-P1 (12 i 24 tydzień) i Genovese 2007 (12 tydzień).

4.2.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności adalimumabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich trzech badaniach),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych),
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych),
- zmiana wyniku DAS28-CRP,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS.

W przypadku punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) dla zmian wyrażonych zarówno w zmiennych kategoriycznych (ustąpienie objawów w 24. tygodniu), jak i ciągłych (zmiana wyniku w 12-16. tygodniu), porównanie z adalimumabem nie jest możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach ADEPT, Genovese 2007 i SPIRIT-P1.* Zmiany wyniku DAS28-CRP i *enthesitis*, jak również wynik dotyczący ustąpienia *enthesitis* opublikowano jedynie w badaniu

*W badaniu Genovese 2007 średnie zmiany wyników *dactylitis* i *enthesitis* przedstawione były w innych skalach niż w badaniu FUTURE 2 (w badaniu Genovese 2007: *dactylitis*: 0-60, *enthesitis*: 0-4, w badaniu FUTURE 2: *dactylitis*: 0-20, *enthesitis*: 0-6), do oceny *enthesitis* włączono także inne obszary ciała, niż w badaniu FUTURE 2. W badaniu ADEPT nie opublikowano żadnych danych. W badaniu SPIRIT-P1 zmiany wyniku *dactylitis* przedstawiono w innej skali niż w badaniu FUTURE 2, z kolei ustąpienie *dactylitis* analizowano w badaniu w podgrupie mniej licznej niż grupa pacjentów, u których na wejściu stwierdzono *dactylitis*.

SPIRIT-P1. Nie poszukiwano i nieekstrahowano także danych dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wynikający ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

4.2.1.1.1 Odpowiedź ACR20

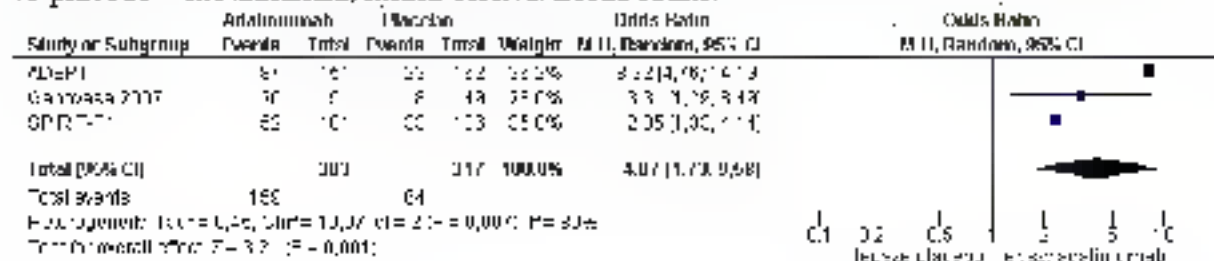
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 32 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

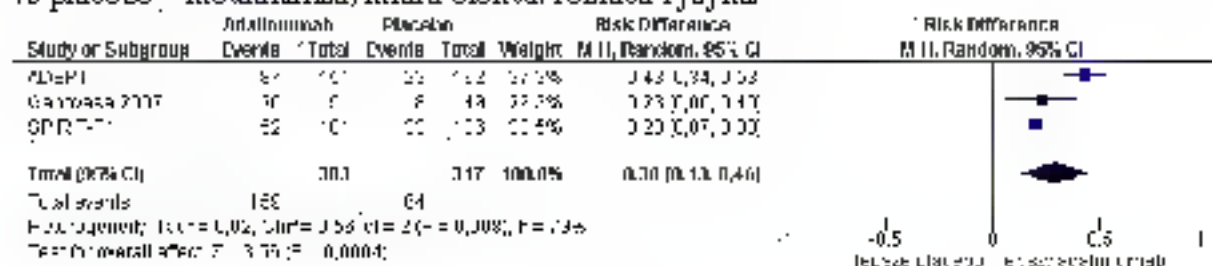
Badanie	*Adalimumab			*Placebo			OR [†] (95% CI) [‡]	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI) [§]
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	87	151	58,3	23	62	14,2	8,22 (4,76; 14,19)	≤0,001	43,42 (33,88; 52,96)	3 (2; 3)*
Genovese 2007	20**	51	39,2	8**	49	16,3	3,31 (1,29; 8,49)	0,0130	22,89 (5,96; 39,82)	5 (3; 17)
SPIRIT- P1*	52**	101	51,5	33**	106	31,1	2,35 (1,33; 4,14)	0,0032	20,35 (7,21; 33,49)	4 (2; 13)
Metaanaliza (random model)							4,07 (1,73; 9,58)	0,001	30 (13,46)**	—

*2,30 (1,89; 2,95); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków; ***wartości podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan (uwaga ta odnosi się do wszystkich tabel, w których przedstawiono wyniki metaanalizy).

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



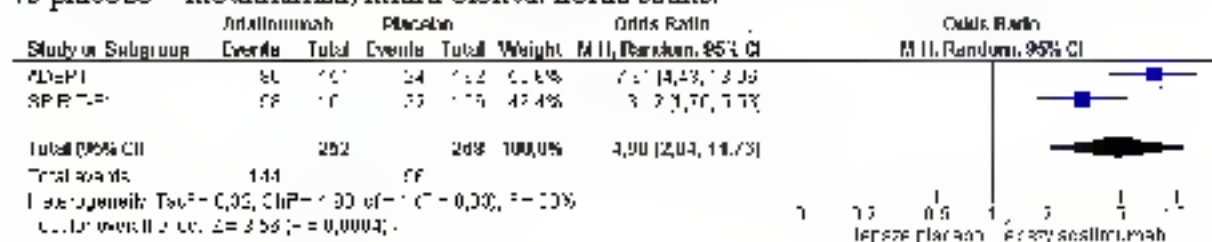
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo.

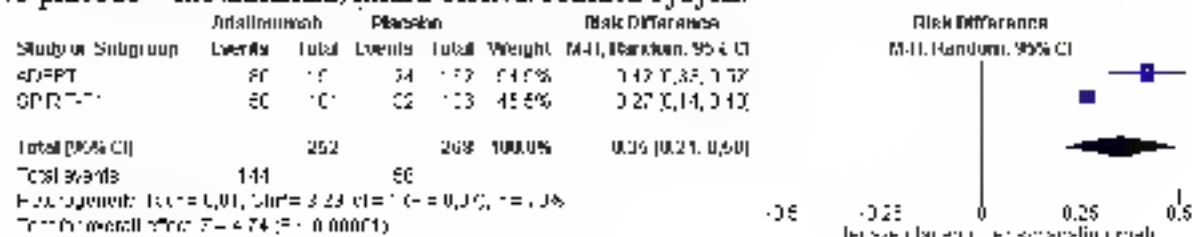
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNT ^B (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	86	151	57,0	24	162	14,8	7,61 (4,43; 13,06)	<0,001	42,14 (32,53; 51,75)	3 (3; 4)
SPRINT P1	58	101	57,4	32	106	30,2	3,12 (1,76; 5,53)	0,0001	27,24 (14,22; 40,25)	3 (3; 8)**
Metaanaliza (random model)							4,90 (2,04; 11,73)	0,0004	35 (21; 50)	—

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków; **3,67 (2,48; 7,03).

Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.12 Odpowiedź ACR50

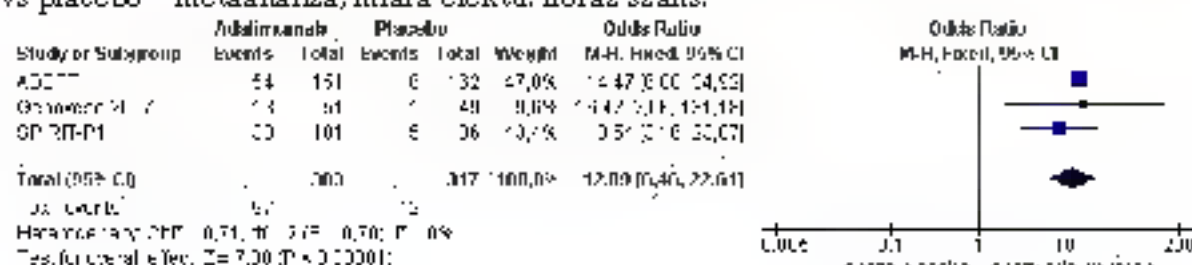
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako ilorzaz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 34 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu - adalimumab vs placebo.

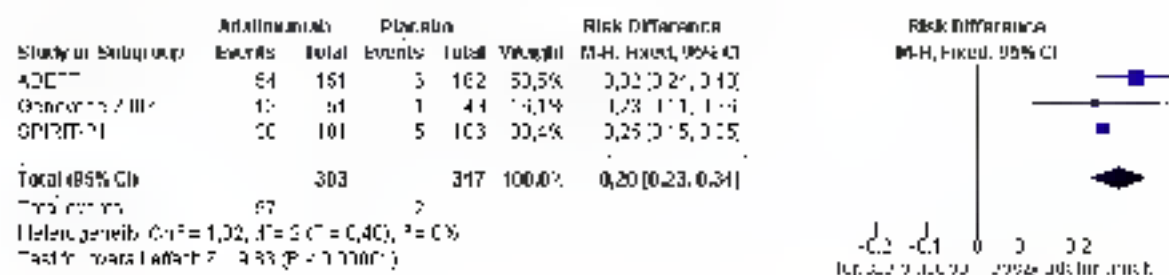
Badanie	*Adalimumab		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)		
	n*	N	%	n*					N	%
ADEPT	54	151	35,8	16	162	3,7	14,47 (6,00; 34,92)	<0,001	32,06 (23,88; 40,24)	3 (3; 5)
Genovese 2007	13	51	25,5	11	49	2,0	16,42 (2,06; 131,18)	0,0083	23,45 (10,85; 36,05)	5 (3; 10)
SPRINT-p1	30	101	29,7	5	106	4,7	8,54 (3,16; 23,07)	<0,001	24,99 (11,20; 34,77)	4 (2; 6)
Metaanaliza (fixed model)							12,09 (6,46; 22,61)	<0,001	28 (23; 34)	

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12 tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: ilorzaz szans.



Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



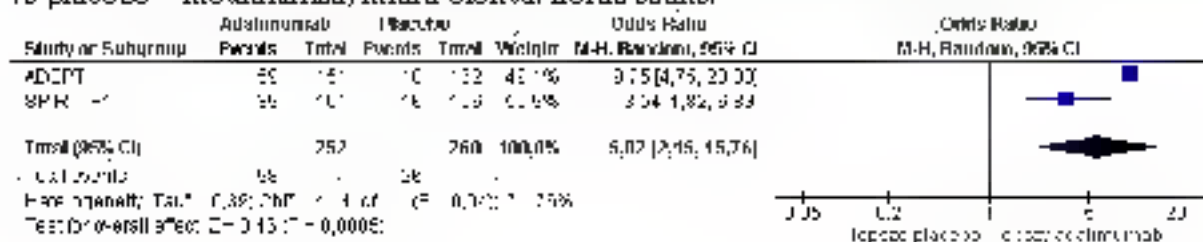
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną, statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo; w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo.

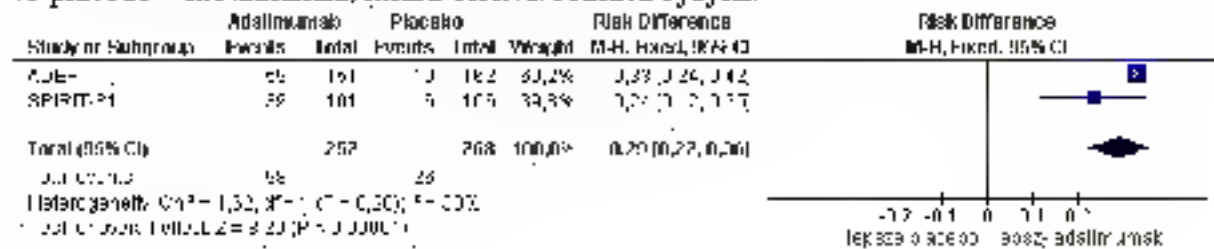
Radanie	Adalimumab			Placebo			OR ^a (95% CI)	Wartość p	RD ^b (95% CI) w p.p.	NNTB ^c (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	59	151	39,1	10	161	6,2	9,75 (4,75; 20,00)	<0,001	32,90 (24,28; 41,52)	4 (3; 5)
SPIRIT-PI	39	101	38,6	16	106	15,1	3,54 (1,82; 6,89)	0,0002	23,52 (11,83; 35,21)	— (2; 8)
Metaanaliza							5,82 ^a	0,0005	29 [22; 36]	—
							(OR: random model; RD: fixed model)			

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.13 Odpowiedź ACR70

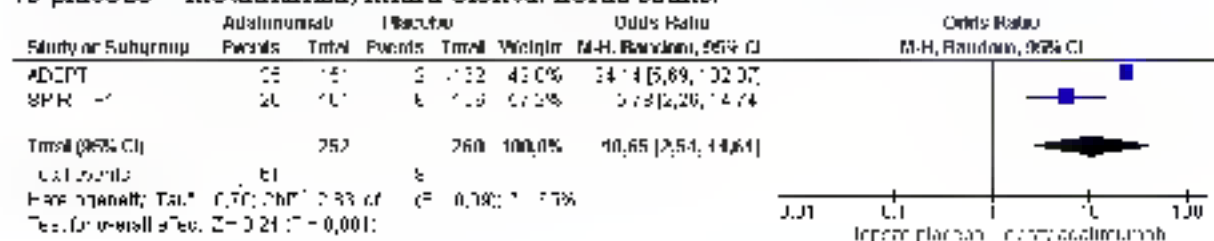
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, Metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB ^a (95% CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%				
ADEPT	35	151	23,2	2	162	1,2	24,14 (5,69; 102,38)	≤0,001	21,94 (15,00; 28,89)	5 (4; 7)
SPIRIT-P1	26	101	25,7	6	106	5,7	5,78 (2,26; 14,74)	0,0002	20,08 (10,49; 29,68)	4 (3; 9)
Metaanaliza (OR: random model; RD: fixed model)							10,65 (2,54; 44,61)	0,001	21 (16; 27)	

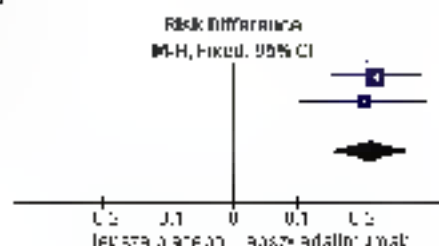
^aLiczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	I ² , Hetero: 0%
ADEPT	26	151	2	162	33,2%	0,22	[0,023]
RPT01-21	2	101	4	114	31,4%	0,20	[0,011]
Total (95% CI)		252		288	100,0%	0,21	[0,10, 0,27]
Total events	28		6				
Heterogeneity: Chi ² = 1,10, df = 1, P = 0,29; I ² = 0%							
Test for heterogeneity: I ² = 7,3%, P = 0,0007							



4.2.1.1.4 Odpowiedź PsARC

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24 tygodniu - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	91	151	60,3	37	162	22,8	5,12 (3,14; 8,37)	<0,001	37,43 (27,29; 47,56)	13 (3; 4)

*2,67 (2,10; 3,66); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.1.1.5 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę.

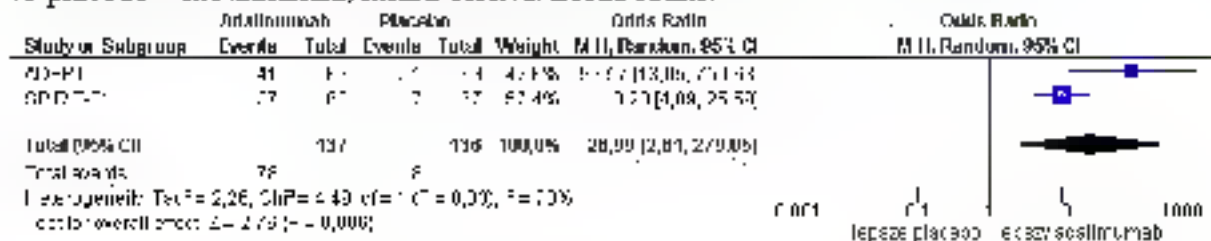
Tabela 38. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24 tygodniu - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	41	69	59,4	1	69	1,4	99,57 (13,05; 759,66)	<0,001	57,97 (46,05; 69,90)	2 (2; 3)

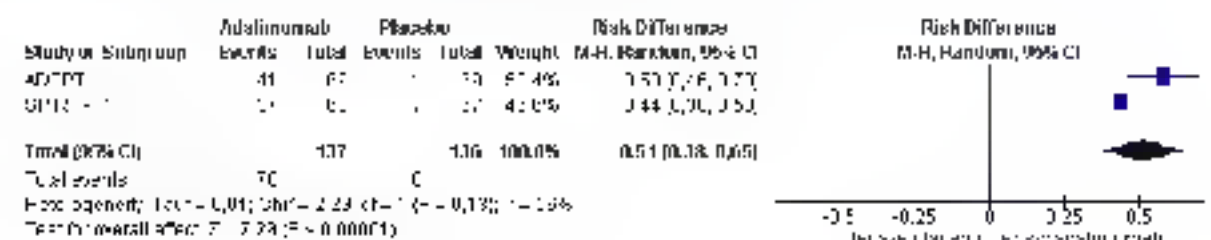
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTb (95% CI)
	n**	N	%	n**	N	%				
SPiRiT- P1	37	68	54,4	17	67	10,4	10,23 (4,09; 25,59)	<0,001	43,96 (30,04; 57,88)	2 (1; 3)
Metaanaliza (random model)							26,99 (2,61; 279,05)	0,006	51 (38; 65)	

*1,73 (1,43; 2,17); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24 tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24 tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.1.6 Odpowiedź PASI90

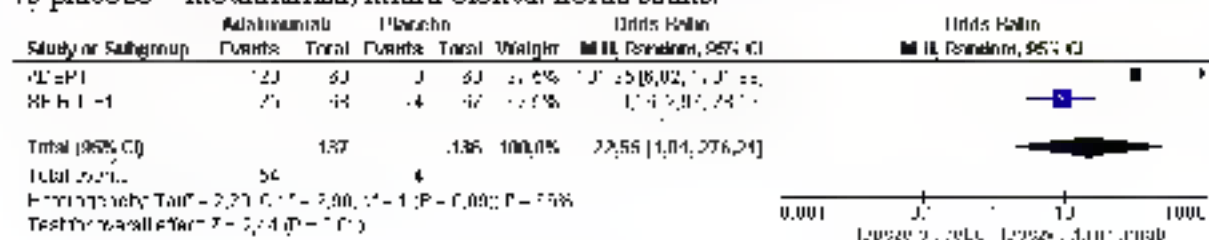
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tuszczycę.

Tabela 39. Odsetek pacjentów w poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo.

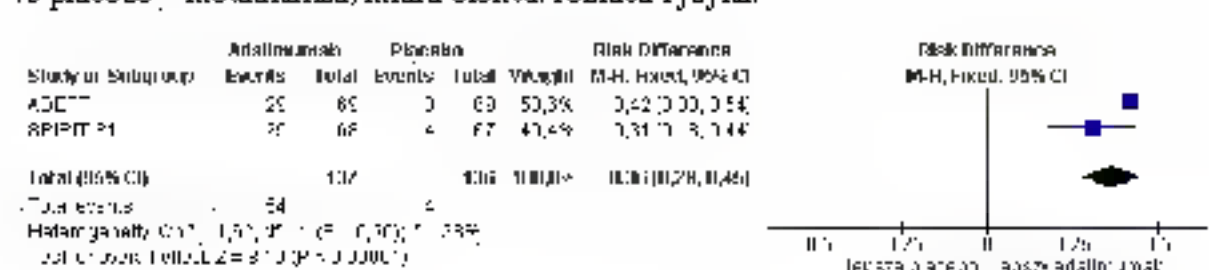
Badanie*	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RI (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	29	69	42,0	8	69	0,0	101,25 (6,02; 1701,97)	0,0013	42,03 (30,29; 53,76)	3 (2; 4)
SPIRIT-P1	25	68	36,8	4	67	6,0	9,16 (2,97; 28,19)	0,0001	30,79 (18,01; 43,58)	3 (2; 5)
*Metaanaliza (OR: random model; RI: fixed model)							22,55 (1,84; 276,21)	0,01	36 (28; 45)	—

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24 tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: ilorzaz szans.



Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24 tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.1.7 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Przyjęto, że podane w badaniu SPIRIT-P1 odsetki pacjentów osiągających wartość LEI równą zero oznaczają odsetki pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą adalimumabu a grupą placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) – adalimumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI w p.p.)	NNT ^b (95% CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%				
SPRIT-P1	18	56 ^a	32,1	11	57	19,3	1,98 [0,83; 4,70]	0,1212	12,84 [-3,11; 28,80]	—

^aLiczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków; ^bw publikacji 54, w niniejszej analizie do obliczeń przyjęto liczbę pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badania stwierdzono enthesitis (podstawienie wartości 54 nie zmienia wniosku).

4.2.1.1.8 Zmiana wyniku enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyniku enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) w 12 tygodniu badania, pomiędzy terapią z zastosowaniem adalimumabu w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Enthesitis oceniano w skali LEI (*Leads Enthesitis Index*) w obrębie 6 przyczepów kończyn dolnych (kłykieć przyśrodkowy kości udowej, proksymalny koniec ścięgna Achillesa, nadkłykieć boczny kości ramiennej, wszystkie na lewej i prawej kończynie). Wynik w skali LEI mieści się w zakresie od 0 do 6.

Tabela 41. Zmiana wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniastych) w 12 tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD ^a	N	Średnia	SD ^a		
SPRIT-P1	56	0,8	1,8	57	0,8	1,8	0,00 [-0,67; 0,67]	1,00 ^b

^aObliczone na podstawie SE.

4.2.1.1.9 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała istotną statystycznie poprawą pod względem stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS28-CRP w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Zmiana wyniku DAS28-CRP – adalimumab vs placebo – 24 tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD ^a	N	Średnia	SD ^a		
SPRIT-P1	101	1,74	1,2	106	0,84	1,3	0,90 [-1,25; -0,55]	<0,001

^aObliczone na podstawie SE.

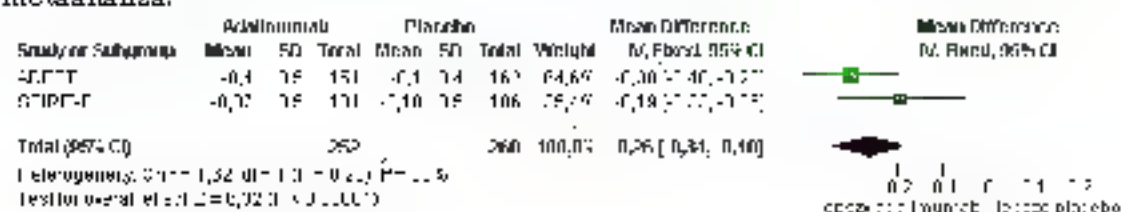
4.2.1.1.10 Zmiana wyniku HAQ-DI

Metaanaliza wykazała, że terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonych poprzez HAQ-DI) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 43 Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
ADEPT	151	-0,4	0,5	162	0,1	0,4	-0,30 [-0,40; -0,20]	<0,001
SPIRIT-P1	101	-0,37	0,5	106	-0,18	0,5	-0,19 [-0,33; -0,05]	0,0078
Metaanaliza (fixed model)							-0,26 [-0,34; -0,18]	<0,001

Rysunek 17. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo - metaanaliza.



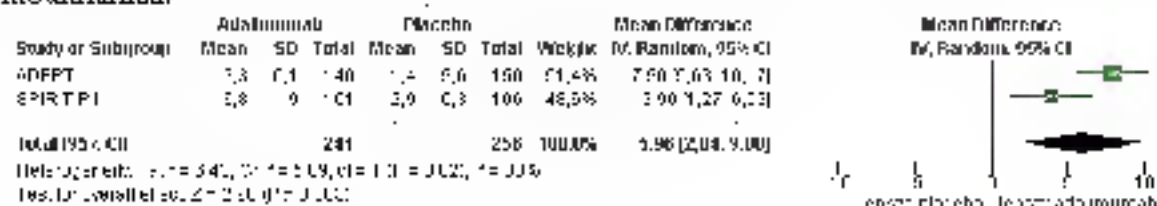
4.2.1.1.11 Zmiana wyniku SF36-PCS

Metaanaliza wykazała, że terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała istotną statystycznie poprawą jakości życia (mierzonej przy użyciu SF-36-PCS) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 44 Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
ADEPT	140	9,3	10,1	150	1,4	9,6	7,90 (5,63; 10,17)	<0,001
SPIRIT-P1	101	6,8	9,0	106	2,9	10,3	3,90 (1,26; 6,54)	0,0042
Metaanaliza (fixed model)							5,96 (2,04; 9,88)	0,003

Rysunek 18. Zmiana wyniku SF-36 PCS w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



4.2.1.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii adalimumabem należy mieć na uwadze, że w badaniach ADEPT, Genovese 2007 i SPIRIT-P1 wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji na leczenie ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Ekstrahowano tylko te punkty końcowe z badań dla technologii opcjonalnych, które wystąpiły również w fazie zaślepienia badania FUTURE 2, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z sekukinumabem.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla grupy leczonej adalimumabem w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty w związku różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności,
 - o zapalenia zatok,
 - o łuszczycowych artropatii,
 - o zakażenia dróg moczowych.

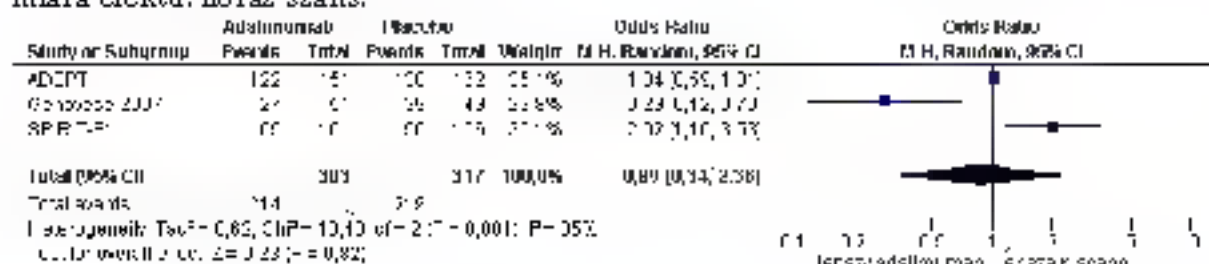
4.2.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej. W badaniu Genovese 2007 odnotowano istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo. W badaniu SPIRIT-P1 odnotowano istotną statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo.

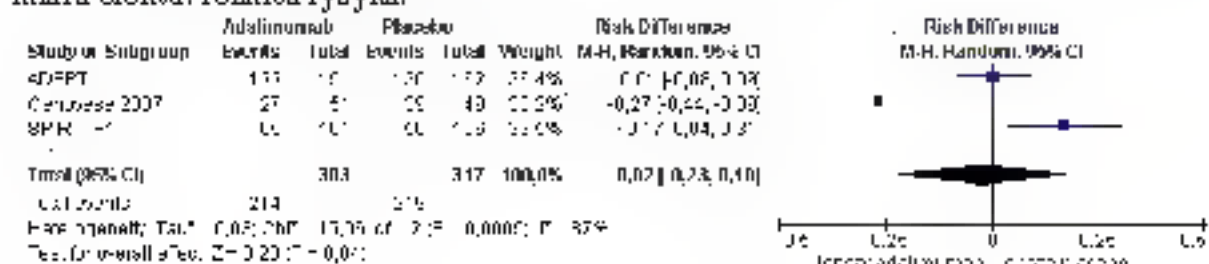
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNT# (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	122	151	80,8	130	162	80,2	1,04 (0,59; 1,81)	0,9027	0,55 [†] (-8,23; 9,33)	—
Genovese 2007	27	51	52,9	39	49	79,6	0,29 (0,12; 0,70)	0,0060	26,65 (-44,40; 8,90)	4 (3; 12)
SPIRIT-P1	65	101	64,4	50	106	47,2	2,02 (1,16; 3,53)	0,0134	17,19 (3,86; 30,51)	5 (3; 25)
Metaanaliza (random model)							0,89 (0,34; 2,36)	0,82	-2 (-23; 18)	—

Rysunek 19. Zdarzenia niepożądane ogółem - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane ogółem - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



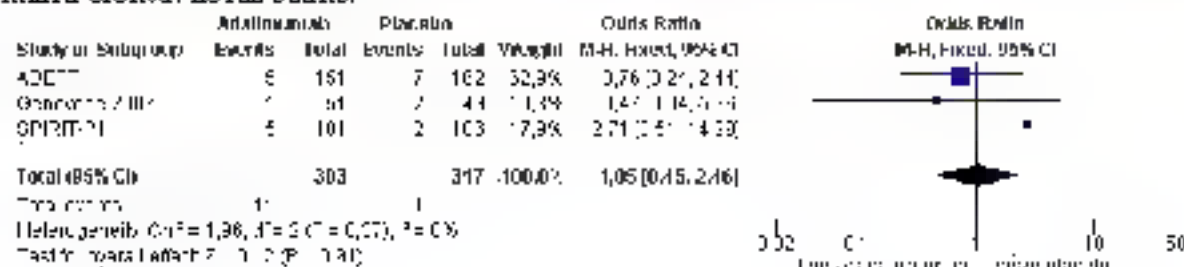
4.2.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela i rysunki poniżej.

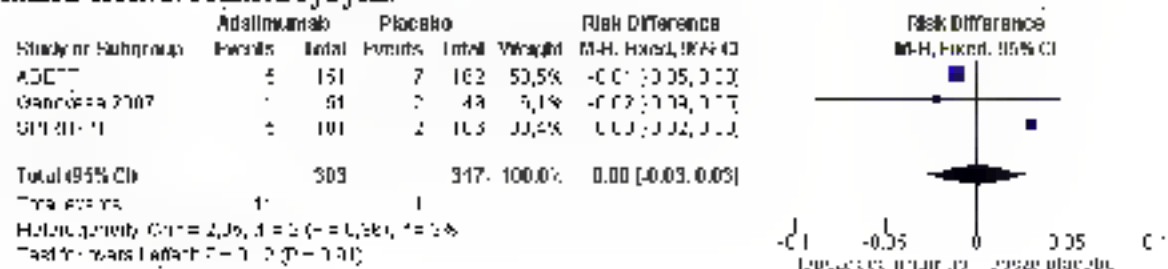
Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p ¹	RD (95% CI) w pp.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	5	151	3,3	7	162	4,3	0,76 (0,24; 2,44)	0,6430	-1,01 (-5,25; 3,23)	—
Genovese 2007	1	51	2,0	2	49	4,1	0,47 (0,04; 5,36)	0,5431	-2,12 (-8,84; 4,60)	—
SPRINT p1	5	101	5,0	2	106	1,9	2,71 (0,51; 14,29)	0,2403	3,06 (-1,90; 8,02)	—
Metaanaliza (fixed model)							1,05 (0,45; 2,46)	0,91	0 (-3; 3)	—

Rysunek 21. Poważne zdarzenia niepożądane - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 22. Poważne zdarzenia niepożądane - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.23 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

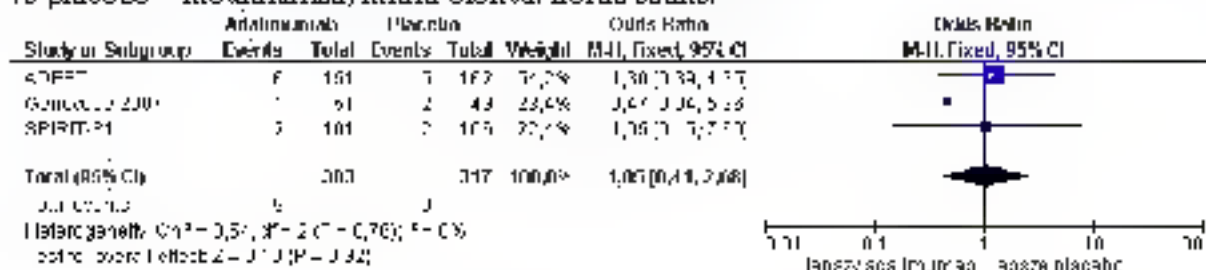
Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 47. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - adalimumab vs placebo.

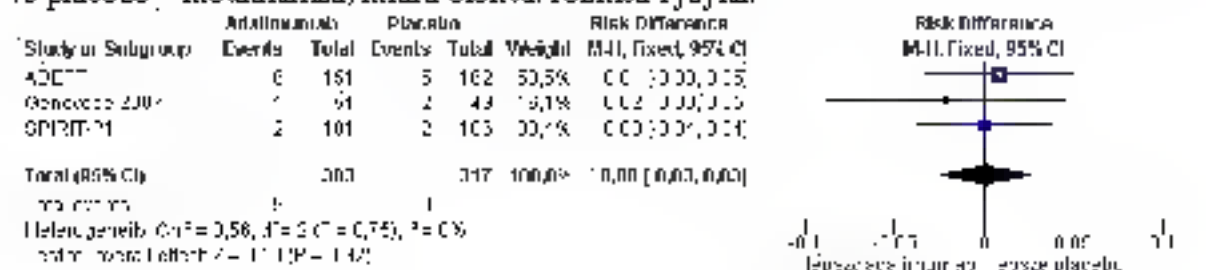
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	6*	151	2,0	5*	162	0,6	1,30 (0,39; 4,35)	0,3080	0,89 (-3,21; 4,99)	—
Genovese 2007	1	51	2,0	2	49	4,1	0,47 (0,04; 5,36)	0,5431	-2,12 (-8,84; 4,60)	—
SPRIT- P1	2	101	2,0	2	106	1,9	1,05 (0,15; 7,60)	0,9611	0,00 (-3,66; 3,85)	—
Metaanaliza (fixed model):							1,05 (0,41; 2,68)	0,92	0 (-3; 3)	—

*W publikacji Mease 2009. W publikacji Mease 2005 podano inne wartości (adalimumab: 3, placebo: 1).

Rysunek 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 24. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.2.4 Infekcje lub zakażenia

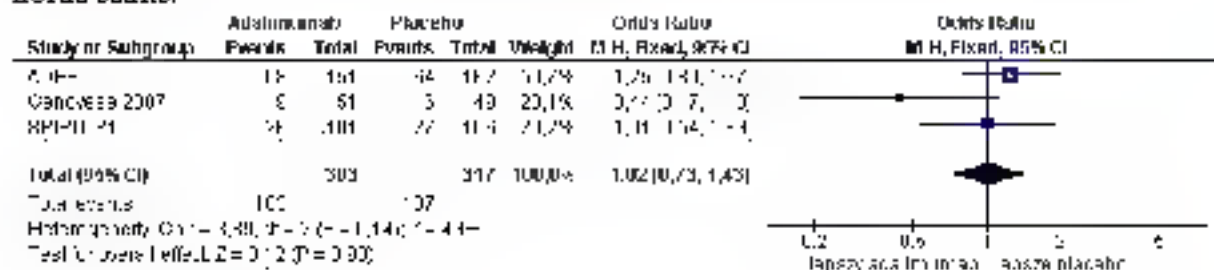
Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości występowania infekcji lub zakażeń, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 48 Infekcje lub zakażenia - adalimumab vs placebo - 12 tydzień obserwacji

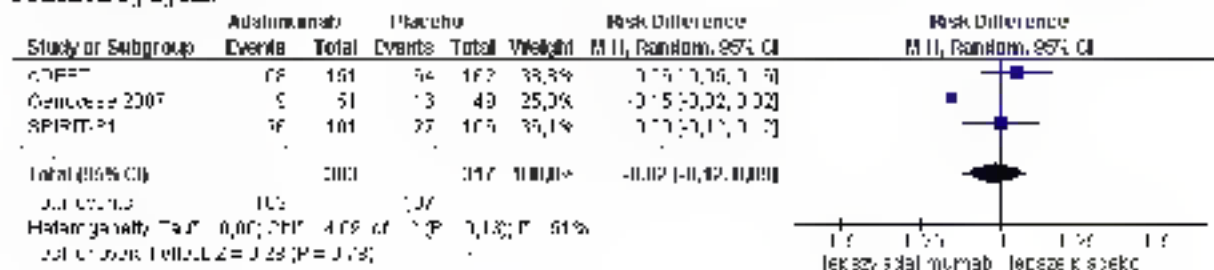
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNT# (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	68	151	45,0	64	162	39,5	1,25 (0,80; 1,97)	0,3227	5,53 (-5,41; 16,47)	—
Genovese 2007*	9	51	17,6	16	49	32,7	0,44 (0,17; 1,13)	0,0871	-15,01 (-31,80; 1,78)	—
SPIRIT- P1*	26	101	25,7	27	106	25,5	1,01 (0,54; 1,89)	0,9644	0,27 (-11,62; 12,17)	—
Metaanaliza (OR: fixed model; RD: random model)							1,02 (0,73; 1,43)	0,90	-2 (-12; 9)	—

*Same infekcje.

Rysunek 25. Infekcje lub zakażenia - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 26. Infekcje lub zakażenia - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.1.2.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu ADEPT (horyzont 24 tygodnie) oraz Genovese 2007. (horyzont 12 tygodni) jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto zdarzenia, które występowały u co najmniej 5% pacjentów (w którejkolwiek leczonej grupie). W badaniu SPIRIT-P1 (horyzont 24 tygodnie) jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto zdarzenia, które występowały u co najmniej 2% pacjentów w obu grupach (łącznie) przyjmujących iksekizumab (wyniki dla zapalenia zatok i zakażenia dróg moczowych pochodzą z suplementu badania - zdarzenia te wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów w grupach iksekizumabu niż założone 2%).

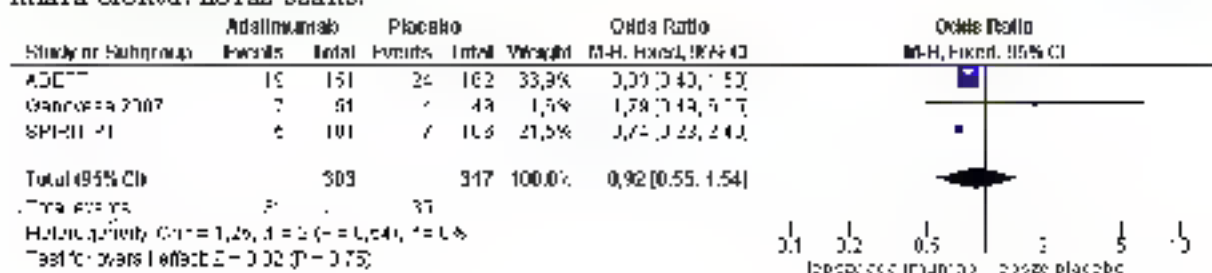
Spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, jedynie w przypadku częstości występowania biegunki dla efektu wyrażonego jako różnica ryzyka odnotowano różnicę na granicy istotności statystycznej na korzyść grupy adalimumabu w odniesieniu do grupy placebo. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami - patrz tabela poniżej.

Tabela 49. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
ADEPT	19	151	12,6	24	162	14,8	0,83 (0,43; 1,58)	0,5669	-2,23 (-9,84; 5,38)	—
Genovese 2007	7	51	13,7	4	49	8,2	1,79 (0,49; 6,55)	0,3790	5,56 (-6,60; 17,73)	—
SPIRIT- P1	5	101	5,0	7	106	6,6	0,74 (0,23; 2,40)	0,6121	-1,65 (-8,00; 4,69)	—
Metaanaliza (fixed model)							0,92 (0,55; 1,54)	0,753	-1 (-6; 4)	—
Zapalenie nosogardzieli										
ADEPT	15	151	9,9	15	162	9,3	1,08 (0,51; 2,29)	0,8395	0,67 (-5,86; 7,21)	—
SPIRIT- P1	7	101	6,9	5	106	4,7	1,50 (0,46; 4,90)	0,4982	2,21 (-4,18; 8,60)	—
Metaanaliza (fixed model)							1,19 (0,63; 2,24)	0,59	1 (-3; 6)	—
Biegunka										
ADEPT	3	151	2,0	9	162	5,6	0,34 (0,09; 1,30)	0,1153	-3,57 (-7,74; 0,60)	—
Genovese 2007	1	51	2,0	3	49	6,1	0,31 (0,03; 3,05)	0,3135	-4,16 (-11,88; 3,55)	—
SPIRIT- P1	3	101	3,0	3	106	2,8	1,05 (0,21; 5,33)	0,9521	0,14 (-4,43; 4,71)	—
Metaanaliza (fixed model)							0,48 (0,19; 1,18)	0,10	-2 (-5; 0)	—

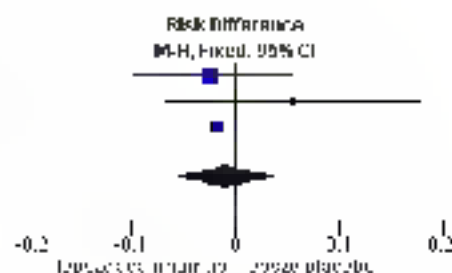
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	MNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
361 głowy										
ADEPT	9	151	6,0	14	162	8,6	0,67 (0,28; 1,60)	0,3661	-2,68 (-8,42; 3,06)	—
Genovese 2007	0	51	0,0	3	49	6,1	0,13 (0,01; 2,56)	0,1794	-6,12 (-13,68; 1,43)	—
SPIRIT- PI	3	101	3,0	1	106	0,9	3,21 (0,33; 31,42)	0,3155	2,03 (-1,76; 5,81)	—
Metaanaliza (OR: fixed model; RD: random model)							0,75 (0,21; 2,67)	0,66	2 (-7; 4)	—
Nudności										
SPIRIT- PI	4	101	4,0	2	106	1,9	2,14 (0,38; 11,97)	0,3846	2,0 (-2,53; 6,68)	—
Zapalenie zatok										
SPIRIT- PI	2	101	2,0	3	106	2,8	0,69 (0,11; 4,24)	0,6920	-0,85 (-5,02; 3,32)	—
Chłazki i zapalenie										
ADEPT	5	151	3,3	11	162	6,8	0,47 (0,16; 1,39)	0,1713	3,48 (-8,29; 1,33)	—
Genovese 2007	1	51	2,0	7	49	14,3	0,12 (0,01; 1,01)	0,0516	-12,32 (-22,84; -1,81)	—
SPIRIT- PI	3	101	3,0	1	106	0,9	3,21 (0,33; 31,42)	0,3155	2,03 (-1,76; 5,81)	—
Metaanaliza (random model)							0,53 (0,12; 2,38)	0,41	3 (-11; 4)	—
Zakażenie dróg moczowych										
SPIRIT- PI	4	101	4,0	2	106	1,9	2,14 (0,38; 11,97)	0,3846	2,07 (-2,53; 6,68)	—

Rysunek 27. Infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



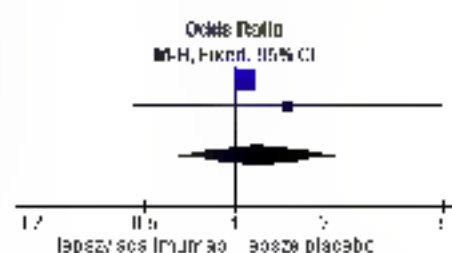
Rysunek 28. Infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADETT	15	151	21	162	50,5%	-0,02 [-0,03, 0,05]
Genovese 2011	7	51	4	44	14,0%	0,04 [-0,02, 0,14]
SPRIT-P1	5	101	7	103	20,4%	-0,02 [-0,03, 0,05]
Total (95% CI)		303		317	100,0%	0,01 [-0,06, 0,04]
Total events:		27	32			
Heterogeneity: Chi ² = 1,26, df = 2 (P = 0,53), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1,32 (P = 0,17)						



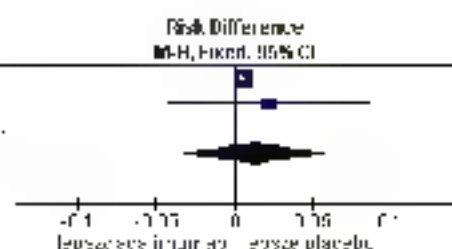
Rysunek 29. Zapalenie nosogardzieli - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADETT	15	151	5	162	74,2%	1,00 [0,51, 2,00]
SPRIT-P1	7	101	7	103	27,8%	1,00 [0,45, 4,57]
Total (95% CI)		252		268	100,0%	1,00 [0,61, 1,64]
Total events:		22	22			
Heterogeneity: Chi ² = 0,21, df = 1 (P = 0,64), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0,54 (P = 0,58)						



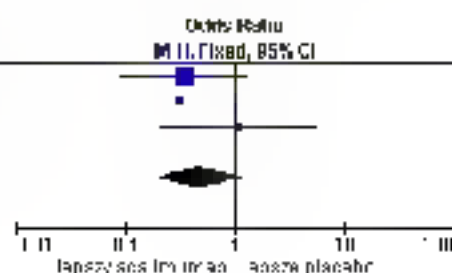
Rysunek 30. Zapalenie nosogardzieli - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADETT	15	151	5	162	60,2%	0,01 [-0,06, 0,07]
SPRIT-P1	7	101	5	103	29,7%	0,02 [-0,04, 0,08]
Total (95% CI)		252		268	100,0%	0,01 [-0,03, 0,06]
Total events:		22	22			
Heterogeneity: Chi ² = 0,11, df = 1 (P = 0,74), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1,14 (P = 0,25)						

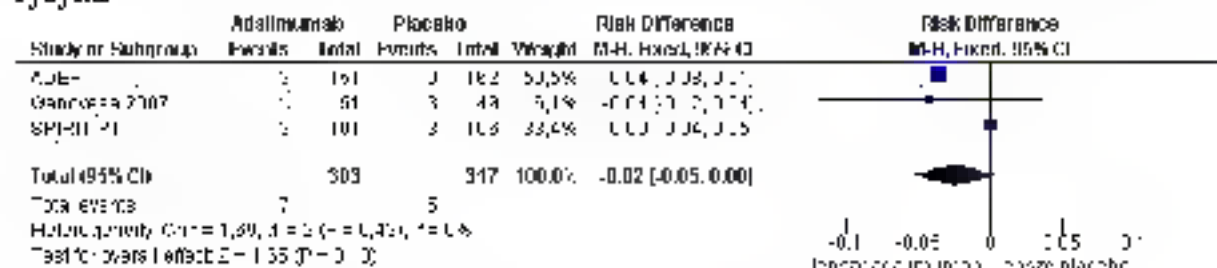


Rysunek 31. Biegunka - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.

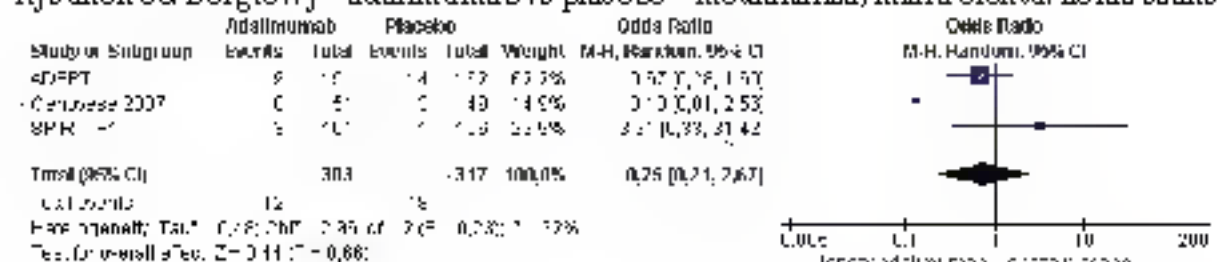
Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADETT	3	151	1	162	51,3%	1,34 [0,11, 17,1]
Genovese 2007	1	51	0	49	20,3%	0,01 [0,00, 0,15]
SPRIT-P1	3	101	3	103	4,8%	1,05 [0,21, 5,15]
Total (95% CI)		303		317	100,0%	0,48 [0,19, 1,18]
Total events:		7	4			
Heterogeneity: Chi ² = 1,28, df = 2 (P = 0,53), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1,80 (P = 0,07)						



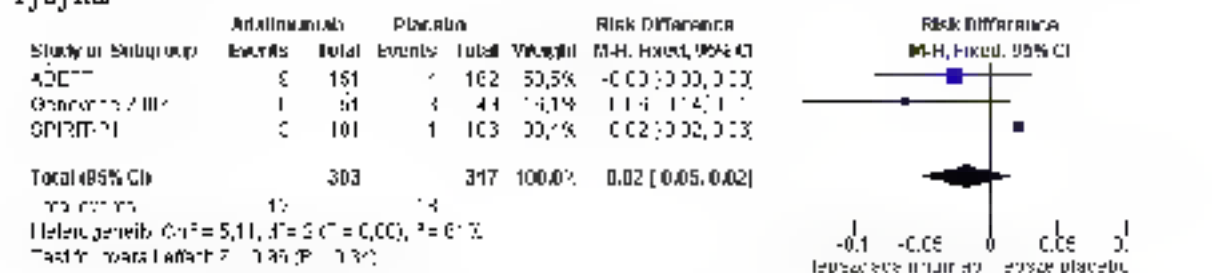
Rysunek 32. Biegunka - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka



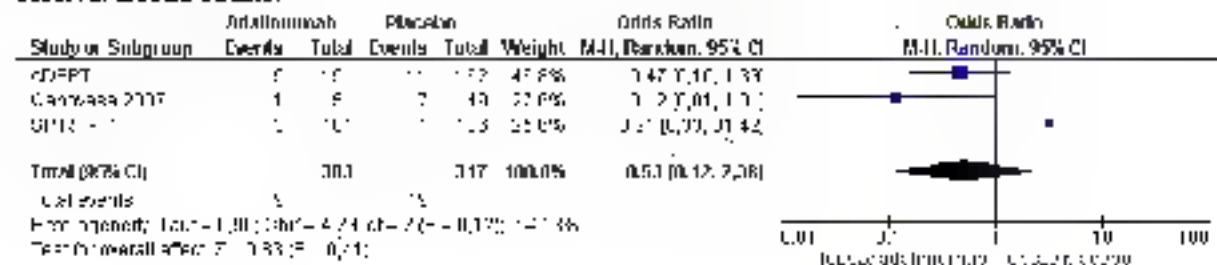
Rysunek 33. Ból głowy - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



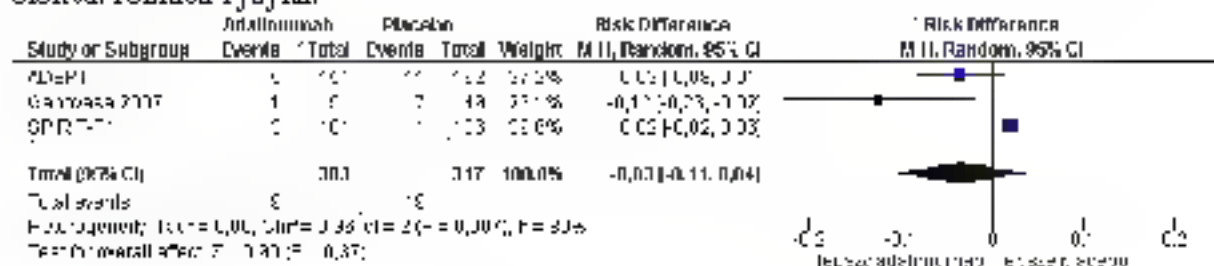
Rysunek 34. Ból głowy - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka



Rysunek 35. Łuszczycowe artropatie - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 36. Łuszczycowe artropatie - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.2 Etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie etanerceptu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: Mease 2004 (12. i 24. tydzień) i Mease 2000 (12 tydzień). W obu włączonych badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym (25 mg podawane 2 razy na tydzień w badaniach vs 50 mg podawane 1 raz na tydzień w programie lekowym), zdecydowano jednak o włączeniu tych badań, gdyż na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg w analizowanym wskazaniu (przede wszystkim Mease 2004, badanie Mease 2000 jest bardzo zbliżone w konstrukcji, ale niewymienione w ChPL).*

4.2.2.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności etanerceptu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów w końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy badania Mease 2004),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC (pierwszorzędowy punkt końcowy badania Mease 2000),
- odpowiedź PASI75,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS.

*Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z esztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi PASI90, zmiany wyniku DAS28-CRP oraz *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) i *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) dla zmian wyrażonych zarówno w zmiennych kategoriowych (ustąpienie objawów w 24. tygodniu), jak i ciągłych (zmiana wyniku w 12-16. tygodniu), porównanie z etanerceptem nie jest możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach Mease 2000 i Mease 2004. Nie poszukiwano i nie ekstrahowano także danych dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wynikający ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

4.2.2.1.1 Odpowiedź ACR20

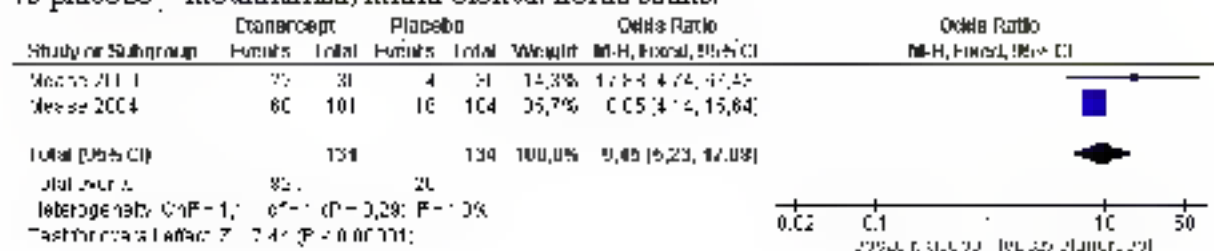
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12 tygodniu - etanercept vs placebo - metaanaliza.

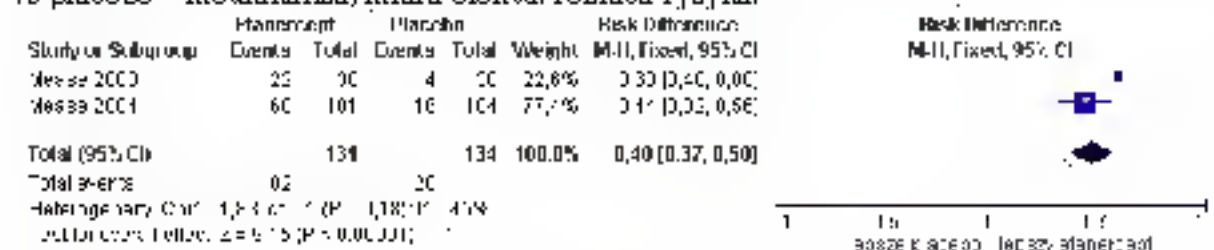
Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease: 2000	22	30	73,3	4	30	13,3	17,88 (4,74; 67,44)	<0,001	60,00 (40,04; 79,96)	2 (2; 3)*
Mease: 2004	60**	101	59,4	16**	104	15,4	3,05 (4,14; 15,64)	<0,001	44,02 (32,20; 55,85)	2; 4
Metaanaliza (fixed model)							9,45 (5,23; 17,08)	<0,001	48 (37; 58)	

*1,67 (1,25; 2,50); **Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

Rysunek 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 38. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24 tygodniu - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
Messa 2004	57	101	56,4	22	104	21,2	4,83 (2,61; 8,92)	<0,001	35,28 (22,83; 47,74)	(3,5)*

*2,83 (2,09; 4,38); *liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu, odczytane wartości odniesiono do wyjściowej liczby pacjentów.

4.2.2.12 Odpowiedź ACR50

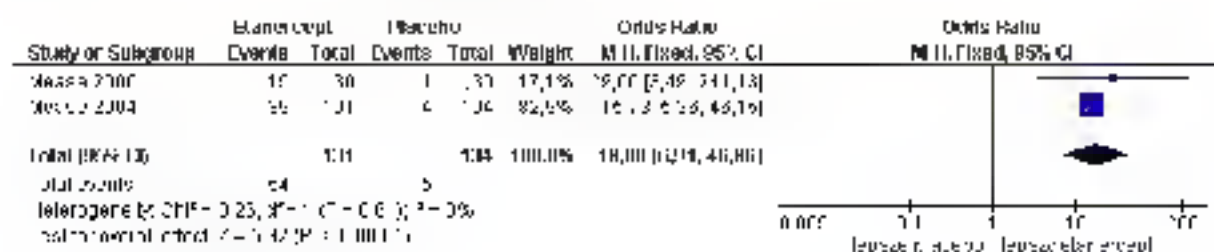
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12 tygodniu - etanercept vs placebo.

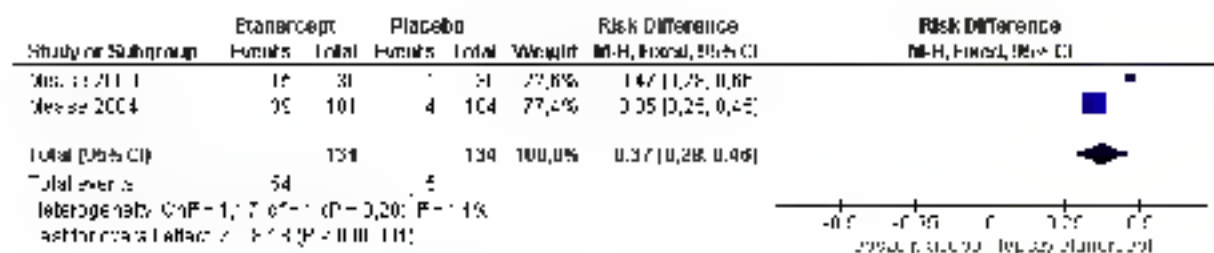
Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease 2000	15	30	50,0	1	30	3,3	19,00 (3,49; 241,14)	0,0018	46,67 (27,66; 65,68)	(2; 4)
Mease 2004	39	101	38,6	4	104	3,8	15,71 (5,36; 46,15)	<0,001	34,77 (24,58; 44,96)	(3; 5)
Metaanaliza (fixed model)							18,00 (6,91; 46,86)	<0,001	37 (28; 46)	

*2,88 (2,22; 4,07); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu, odczytane wartości odniesiono do wyjściowej liczby pacjentów.

Rysunek 39. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12 tygodniu - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: ilorzaz szans.



Rysunek 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12 tygodniu - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako ilorzaz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24 tygodniu - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept	Placebo	OR	Wartość p	RD
---------	------------	---------	----	-----------	----

Badanie	Etanercept		Placebo		OR (95% CI)	p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)		
	n**	N	%	n**					N	%
Mease 2004	42	.01	11,6	7	.04	6,7	9,86 (4,16; 23,38)	<0,001	34,85 (24,10; 45,60)	3 (3; 5)*

*2,87 (2,19; 4,15); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu, odczytane wartości odniesiono do wyjściowej liczby pacjentów.

4.2.2.13 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących etanercept a grupą placebo w przypadku efektów wyrażonych jako ilorzaz szans (OR). W przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej etanerceptem w odniesieniu do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24 tygodniu - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
Mease 2004	10	101	9,9	3	104	2,9	3,70 (0,99; 13,86)	0,0522	7,02 (0,36; 13,67)	—

*liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu, odczytane wartości odniesiono do wyjściowej liczby pacjentów.

4.2.2.14 Odpowiedź PsARC

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako ilorzaz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24 tygodniu - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
	n**	N	%	n**	N	%				
Mease 2004	71	.01	70,3	24	104	23,1	7,89 (4,22; 14,73)	<0,001	147,22 (35,18; 59,26)	3 (2; 3)*

*2,12 (1,69; 2,84); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.2.1.5 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę.

Tabela 56. Odsetek pacjentów w poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 24 tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNT ^a (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
Mease 2004	15	66	22,7	2	62	3,2	8,82 [(1,93; 40,42)]	0,0050	19,50 [(8,48; 30,53)]	6 [(4; 12)]

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.2.1.6 Zmiana wyniku HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem etanerceptu skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego poprzez HAQ-DI) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 57. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Mease 2004	101	0,6	0,60	104	-0,07	0,61	0,53 (-0,70; 0,36)	<0,001

*Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI (w obu grupach średnia [SE]: 1,1 [0,1]) i procentowej zmiany (zmiana w grupie etanerceptu: 53,4% [5,3%], zmiana w grupie placebo: 6,7% [5,0%]).

4.2.2.1.7 Zmiana wyniku SF36-PCS

Terapia z zastosowaniem etanerceptu skutkowała istotną statystycznie poprawą jakości życia (mierzonej SF-36-PCS) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 58 Zmiana wyniku SF36-PCS w 24 tygodniu leczenia - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept ^a			Placebo ^a			MD (95% CI) ^b	Wartość p ^c
	N	Średnia	SD ^d	N	Średnia	SD ^d		
Mease 2004	101	9,3	—	104	0,7 _Δ	—	8,60 (3,60; 13,60)	<0,001

^aW publikacji (Mease 2010) podano tylko wartość p (p<0,001) dla różnicy.

4.2.2.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii etanerceptem należy mieć na uwadze, że w badaniach Mease 2000 i Mease 2004 wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Mease 2004 jest odpowiedź ACR20, zaś w badaniu Mease 2000 - odpowiedź PsARC). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji na leczenie ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Wybór punktów końcowych z badań dla technologii opcjonalnych był podyktowany możliwością przeprowadzenia porównania pośredniego z sekukinumabem (ekstrahowano tylko te punkty, które wystąpiły w fazie zaślepionej badania FUTURE 2).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla grupy leczonej etanerceptem w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o bólu głowy,
 - o zapalenia zatok,
 - o zakażenia dróg moczowych.

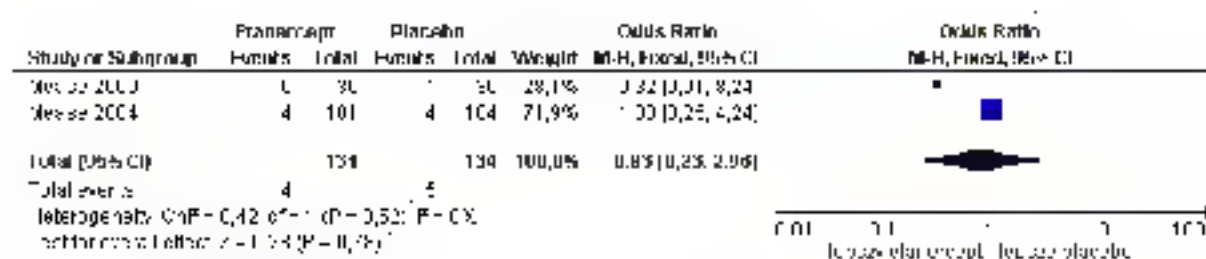
4.2.2.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

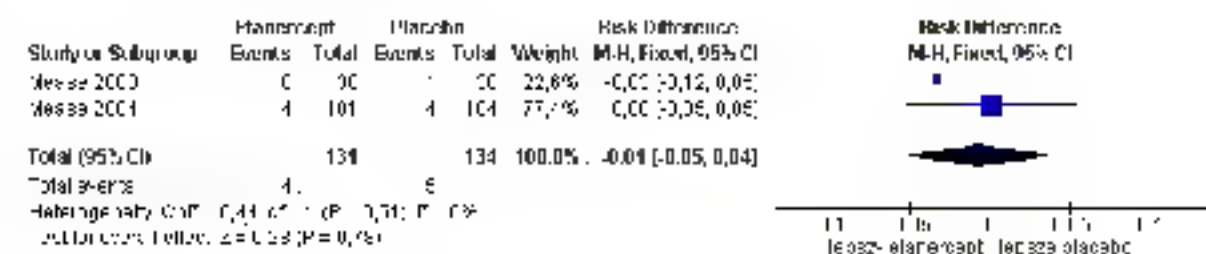
Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease 2000	0	30	0,0	1	30	3,3	0,32 (0,01; 8,24)	0,4936	-3,33 (-12,09; 5,43)	
Mease 2004	4	101	4,0	4	104	3,8	1,03 (0,25; 4,24)	0,9663	0,11 (-5,19; 5,42)	
Metaanaliza (fixed model)							0,83 (0,23; 2,96)	0,78	-1 (-5; 4)	

Rysunek 41. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 42. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.2.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą etanerceptu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 60 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease 2004	1	101	1,0	1	104	1,0	1,03 (0,06; 16,69)	0,9834	0,03 (-2,66; 2,72)	—

4.2.2.23 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu Mease 2004 jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, przyjęto zdarzenia, które występowały u co najmniej 5% pacjentów. Brak jest informacji na temat założeń dotyczących raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Mease 2000.

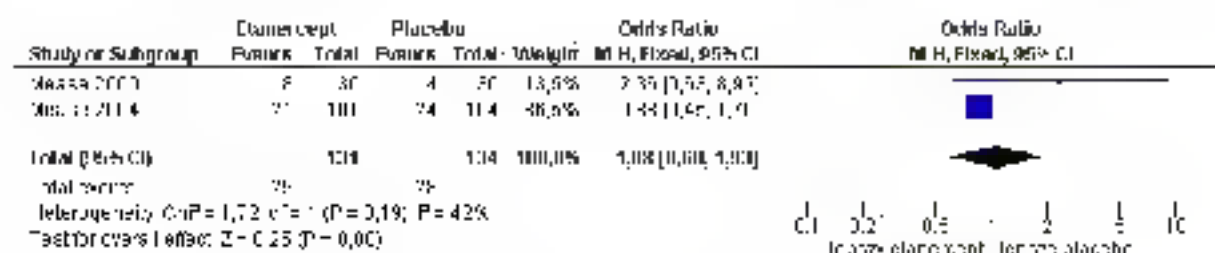
W przypadku żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą etanerceptu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 61 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - etanercept vs placebo.

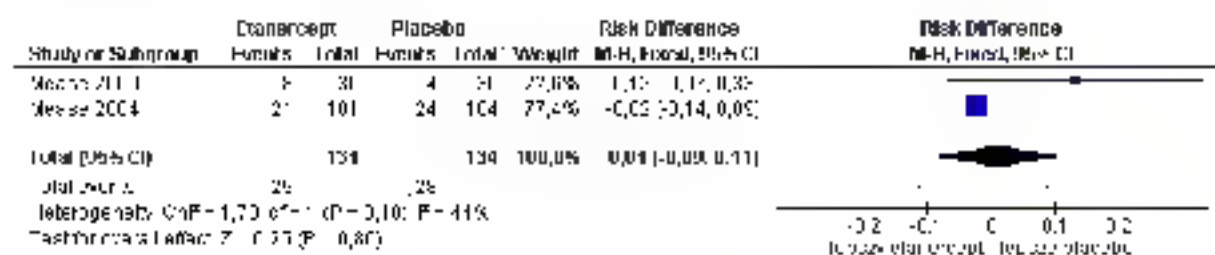
Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
Mease 2000*	8	30	26,7	4	30	13,3	2,36 (0,63; 8,92)	0,2042	13,33 (-6,63; 33,29)	—
Mease 2004	21	101	20,8	24	104	23,1	0,887 (0,45; 1,70)	0,6928	-2,28 (-13,61; 9,04)	—
Metaanaliza (fixed model)							1,08 (0,60; 1,93)	0,80	1 (-9; 11)	—
Ból głowy										
Mease 2000	4	30	13,3	?	30	10,0	1,38 (0,28; 6,80)	0,6885	3,33 (-12,89; 19,56)	—
Mease 2004	8	101	7,9	5	104	4,8	1,70 (0,54; 5,39)	0,3652	3,11 (-3,57; 9,79)	—
Metaanaliza (fixed model)							1,59 (0,62; 4,03)	0,33	3 (-3; 10)	—
Zapalenie zatok										
Mease 2000	3	30	10,0	2	30	6,7	1,56 (0,24; 10,05)	0,6425	3,33 (-10,63; 17,29)	—
Mease 2004	6	101	5,9	8	104	7,7	0,76 (0,25; 2,27)	0,6200	-1,75 (-8,64; 5,14)	—
Metaanaliza (fixed model)							0,91 (0,36; 2,33)	0,85	1 (-7; 6)	—
Zapalenie dróg moczowych										
Mease 2004	66	101	5,9	6	104	5,8	1,03 (0,32; 3,31)	0,9583	0,17 (-6,26; 6,60)	—

*Zdarzenia w obrębie górnych dróg oddechowych – infekcje w obrębie górnych dróg oddechowych.

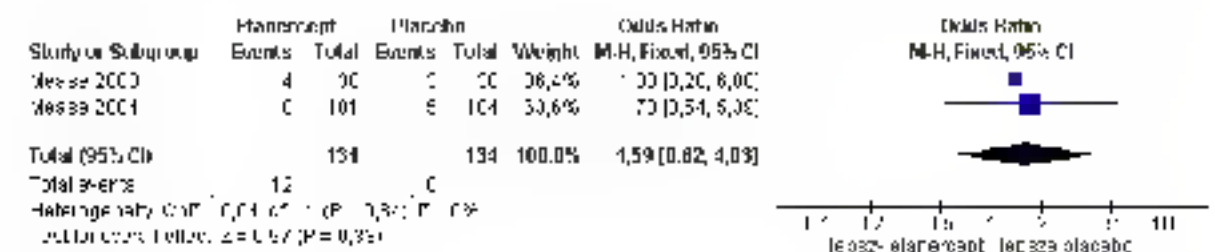
Rysunek 43. Infekcje górnych dróg oddechowych - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



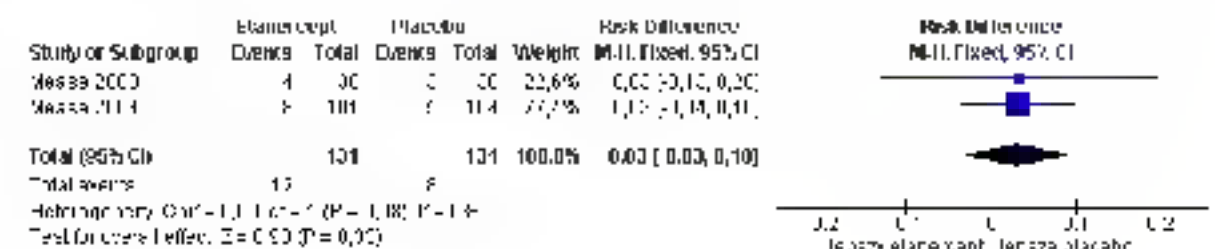
Rysunek 44. Infekcje górnych dróg oddechowych - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



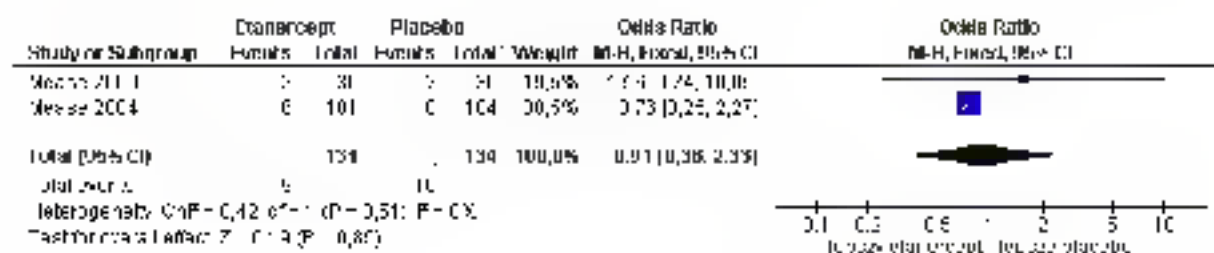
Rysunek 45. Ból głowy - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



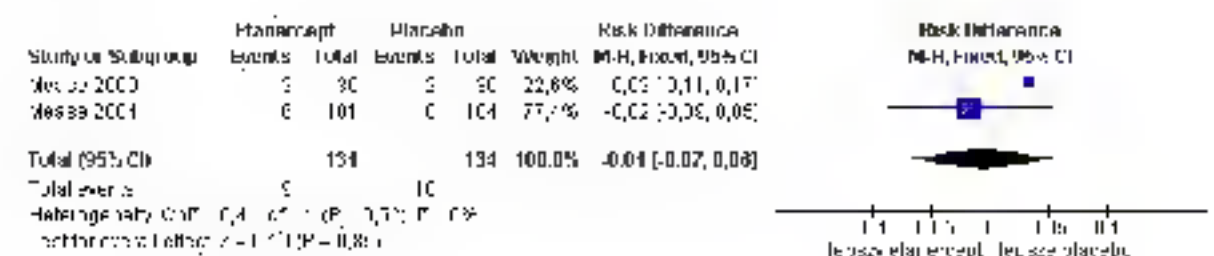
Rysunek 46. Ból głowy - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



Rysunek 47. Zapalenie zatok - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 48. Zapalenie zatok - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



4.2.3 Infliksymab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie infliksymabu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: IMPACT 2 (12. i 24. tydzień) i IMPACT (12. tydzień).

4.2.3.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności infliksymabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów w końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS.

W przypadku punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku DAS28-CRP oraz *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) i *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) dla zmian wyrażonych zarówno w zmiennych kategoriycznych (ustąpienie objawów w 24. tygodniu), jak i ciągłych (zmiana wyniku w 12-16. tygodniu), porównanie z infliksymabem nie jest możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach IMPACT i IMPACT 2.* Nie poszukiwano i nie ekstrahowano także danych dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania po średniego, wynikający ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

4.2.3.1.1 Odpowiedź ACR20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela i rysunki poniżej.

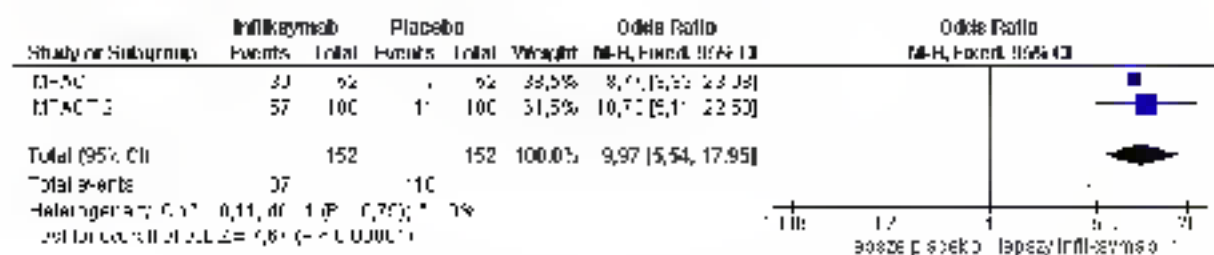
Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 12. tydzień - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	30	52	57,7	7	52	13,5	8,77 (3,33; 23,08)	<0,001	44,23 (27,91; 60,55)	3 (2; 4)
IMPACT	57	100	57,0	11	100	11,0	10,73 (5,11; 22,50)	<0,001	46,00 (34,52; 57,48)	3 (2; 3)*
Metaanaliza (fixed model)							9,97 (5,54; 17,95)	<0,001	45 (36; 55)	—

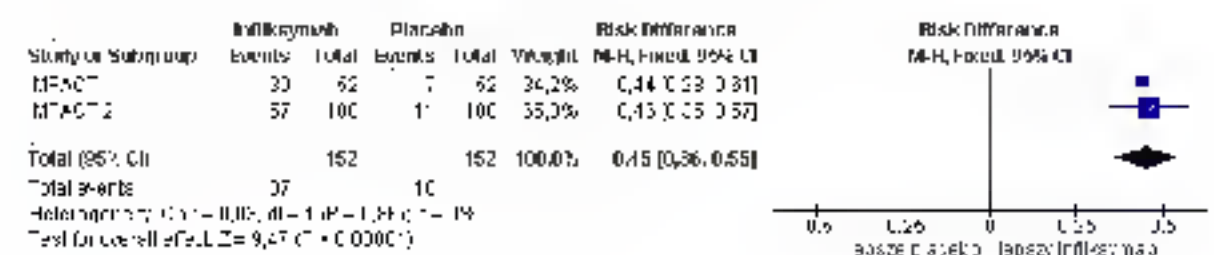
*2,17 (1,74; 2,90); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu (w badaniu odpowiedź ACR20 oceniano w 6. [IMPACT 2], 10. [IMPACT] i 14. tygodniu [oba badania] obserwacji, przyjęta wartość stanowi wartość pośrednią między pomiarami).

*W badaniu IMPACT średnie zmiany wyników *dactylitis*, przedstawione były w innej skali niż w badaniu FUTURE 2 (w badaniu IMPACT: 0-60, w badaniu FUTURE 2: 0-20; brak wartości średnich zmian *enthesitis*), w badaniu IMPACT 2 do oceny *enthesitis* włączono inne obszary ciała niż w badaniu FUTURE 2 (brak wyników dla zmian wartości). Ponadto, w badaniu IMPACT 2 analizowano pacjentów, u których występowały *dactylitis* i *enthesitis*, a nie tak jak w badaniu FUTURE 2 tych, u których te objawy ustąpiły (liczba pacjentów mogła zatem wzrosnąć w badaniu IMPACT 2).

Rysunek 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 - 12. tydzień - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 - 12. tydzień - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI) ^a	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p. ^b	NNT ^b (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT 2	54	100	54,0	16	100	16,0	6,16 [3,17; 11,97]	0,001	38,00 [25,87; 50,13]	36 [2; 4]

4.2.3.12 Odpowiedź ACR50

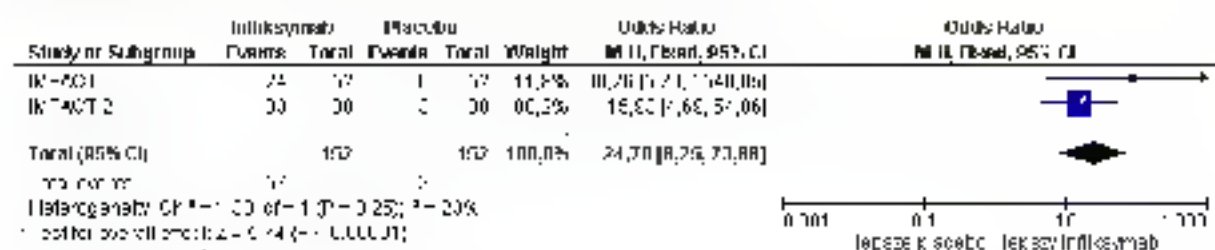
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12-16. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 - 12.-16. tydzień - infliksymab vs placebo.

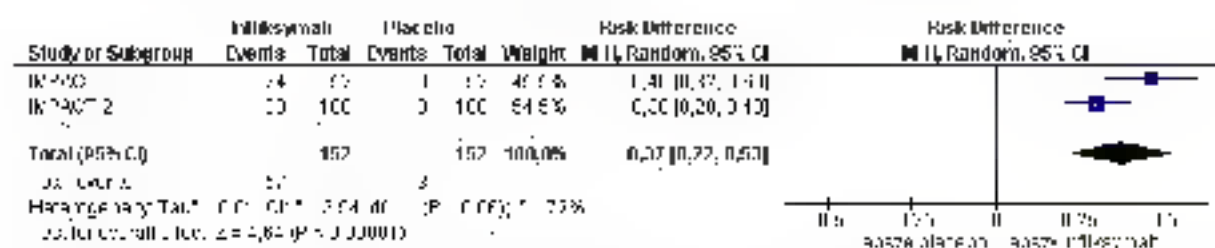
Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT 2	24	152	16,2	0	152	0,0	90,26 (5,29; 1540,13)	0,0019	46,15 (32,48; 59,83)	(2; 4)
IMPACT 1	33*	100	33,0	3*	100	3,0	15,93 (4,69; 54,06)	<0,001	30,00 (20,20; 39,80)	(4; 5)
Metaanaliza (OR: fixed model; RD: random model)							24,70 (8,25; 73,88)	<0,001	37 (22; 53)	—

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu (w badaniu IMPACT 2 odpowiedź ACR20 oceniano w 6. i 14. tygodniu obserwacji, przyjęta wartość stanowi wartość pośrednią między pomiarami). W badaniu IMPACT nie przedstawiono wykresu dla odpowiedzi ACR50, wobec czego w obliczeniach przyjęto wartość z 16. tygodnia.

Rysunek 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 - 12.-16. tydzień - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



Rysunek 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 - 12.-16. tydzień - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów w wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	41	100	11,0	4	100	4,0	16,68 (5,68; 48,95)	≤0,001	37,00 (26,62; 47,38)	3 (3; 4)

*2,70 (2,11; 3,76).

4.2.3.13 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 - 24 tydzień - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	27	100	27,0	2	100	2,0	18,12 (4,18; 78,66)	0,0001	25,00 (15,88; 34,12)	4 (3; 7)

4.2.3.14 Odpowiedź PsARC

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC - 24 tydzień - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	70	100	70,0	32	100	32,0	4,96 (2,72; 9,03)	≤0,001	38,00 (25,18; 50,82)	3 (2; 4)

4.2.3.1.5 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę.

Tabela 68 Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT 2	50	83	60,2	1	87	1,1	130,30 (17,29; 982,05)	≤0,001	59,09 (48,33; 69,86)	2, (2; 3)*

*1,69 (1,43; 2,07); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.3.1.6 Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę.

Tabela 69 Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT 2	32	83	38,6	0	87	0,0	110,44 (6,62; 1842,13)	0,0011	38,55 (28,02; 49,09)	3, (3; 4)**

*2,59 (2,04; 3,57); **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.3.1.7 Zmiana wyniku HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem infliksymabu skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego poprzez HAQ-DI) pacjentów w 24 tygodniu badania w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej

Tabela 70. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
IMPACT 1	100	-0,51	0,47	100	0,21	1,13	-0,72 (-0,96; -0,48)	<0,001

*Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI i procentowej zmiany (wartości procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).

4.2.3.1.8 Zmiana wyniku SF36-PCS

Terapia z zastosowaniem infliksymabu skutkowała istotną statystycznie poprawą jakości życia (mierzonej przy użyciu SF-36-PCS) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
IMPACT 2	100	7,7	9,8	100	1,3	8,2	6,40 (3,90; 8,90)	<0,001

4.2.3.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii infliksymabem należy mieć na uwadze, że w badaniach IMPACT i IMPACT 2 wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji na leczenie ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Wybór punktów końcowych z badań dla technologii opcjonalnych był podyktowany możliwością przeprowadzenia porównania pośredniego z sekukinumabem (ekstrahowano tylko te punkty, które wystąpiły w fazie zaślepionej badania FUTURE 2).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla grupy leczonej infliksymabem w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty w związku różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:

- o infekcji górnych dróg oddechowych,
- o bólu głowy.

Ze względu na trudności w interpretacji opublikowanych wartości, nie analizowano zdarzeń niepożądanych z badania IMPACT 2 (z wyjątkiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – w tym wypadku wartości odczytano ze schematu obrazującego liczebności pacjentów na poszczególnych etapach badania).

4.2.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą infliksymabu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 72 Zdarzenia niepożądane ogółem – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	38	52	73,1	33	51	64,7	1,48 (0,64; 3,43)	0,3598	-8,3 (-9,44; 26,19)	–

4.2.3.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą infliksymabu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 73 Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	1	52	1,9	1	51	2,0	0,98 (0,06; 16,11)	0,9889	0,04 (-5,37; 5,29)	–

4.2.3.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

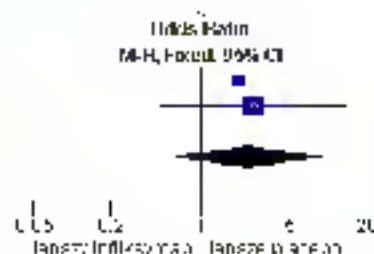
Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela i rysunki poniżej.

Tabela 74 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RI (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT	2	52	3,8	1	51	2,0	2,00 (0,18; 22,77)	0,5765	1,89 (-4,58; 8,35)	
IMPACT	5	100	5,0	2	100	2,0	2,58 (0,49; 13,62)	0,2645	3,00 (-2,08; 8,08)	
Metaanaliza (fixed model)							2,38 (0,60; 9,39)	0,21	3 (-1; 7)	

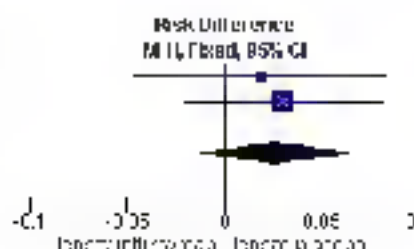
Rysunek 53. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.

Study or Subgroup	Infliksymab		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
IMPACT	2	52	1	51	33,3%	2,00 [0,18; 22,77]
IMPACT 2	5	100	2	100	66,7%	2,58 [0,49; 13,52]
Total (95% CI)	7	152	3	151	100,0%	2,38 [0,60; 9,38]
Total events	7		3			
Heterogeneity: Chi ² = 0,05, df = 1 (P = 0,83), I ² = 1%						
Test for overall effect: Z = 1,24 (P = 0,21)						



Rysunek 54. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.

Study or Subgroup	Infliksymab		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
IMPACT	2	52	1	51	33,3%	0,02 [-0,05; 0,00]
IMPACT 2	5	100	2	100	66,7%	0,02 [-0,07; 0,03]
Total (95% CI)	7	152	3	151	100,0%	0,02 [-0,01; 0,07]
Total events	7		3			
Heterogeneity: Chi ² = 0,07, df = 1 (P = 0,75), I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1,20 (P = 0,23)						



4.2.3.2.4 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu IMPACT jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto te zdarzenia, które występowały u co najmniej 4 pacjentów.

W przypadku żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą infliksymabu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 75. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcja górnych dróg oddechowych										
IMPACT	51	51	1,9	51	51	9,8	0,18 (0,02; 1,60)	0,124	7,88 (-16,86; 1,09)	
Ból głowy										
IMPACT	4	52	7,7	3	51	5,9	1,33 (0,28; 6,28)	0,7159	1,81 (-7,89; 11,51)	—

4.2.4. Goimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie golimumabu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono jedno randomizowane badanie kliniczne: GO-REVEAL (12. i 24. tydzień). Analizowano wyłączenie refundowaną dawkę 50 mg.

4.2.4.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności golimumabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wyniku DAS28-CRP,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS.

W przypadku punktów końcowych dotyczących *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych) i *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych), dla zmian wyrażonych zarówno w postaci zmiennych kategoriycznych (ustąpienie objawów w 24 tygodniu), jak i ciągłych (zmiana wyniku w 12-16 tygodniu), porównanie z golimumabem nie jest możliwe ze

względu na brak odpowiednich danych w badaniu GO-REVEAL.* Nie poszukiwano i nie ekstrahowano także danych dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wynikający ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

4.2.4.1.1 Odpowiedź ACR20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI) ^a	Wartość p	RD ^b (95% CI, w p.p.)	NNTB (95% CI)
	n ^c	N	%	n ^c	N	%				
GO-REVEAL	72	46	49,3	10	13	8,8	10,02 [4,85; 20,71]	<0,001	40,47 (30,81; 50,12)	3 (2,4)

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu (w badaniu odpowiedź ACR20 oceniano w 8. i 14. tygodniu obserwacji, przyjęta wartość stanowi wartość pośrednią między pomiarami).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

^aW badaniu GO-REVEAL średnie zmiany wyników *dactylitis* i *enthesitis* przedstawione były w innych skalach niż w badaniu FUTURE 2 (w badaniu GO-REVEAL – *dactylitis*: 0-60, *enthesitis*: 0-15, w badaniu FUTURE 2 – *dactylitis*: 0-20, *enthesitis*: 0-6), do oceny *enthesitis* włączono także inne obszary ciała niż w badaniu FUTURE 2. Ponadto, w badaniu GO-REVEAL analizowano pacjentów, u których występowały *dactylitis* i *enthesitis* (w dodatku jedynie część grup), a nie tak jak w badaniu FUTURE 2 tych, u których te objawy ustąpiły (liczba pacjentów mogła zatem wzrosnąć w badaniu GO-REVEAL).

Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	76	146	52,1	14	113	12,4	7,68 (4,02; 14,66)	<0,001	39,67 (29,54; 49,79)	3 (3; 4)*

*2,52 (2,01; 3,39).

4.2.4.1.2 Odpowiedź ACR50

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	42	146	28,8	1	113	0,9	45,23 (6,11; 334,57)	0,0002	27,88 (20,34; 35,43)	4 (3; 5)

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu (w badaniu odpowiedź ACR20 oceniano w 8 i 14 tygodniu obserwacji, przyjęta wartość stanowi wartość pośrednią między pomiarami).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	5	146	3,15	4	113	3,5	12,54 (4,36; 36,08)	<0,001	27,97 (19,70; 36,24)	4 (3; 6)

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

4.2.4.1.3 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
GO REVEAL	27	146	18,5	1	13	0,9	25,41 (3,40; 190,15)	0,0016	17,61 (11,08; 24,14)	6 (5; 10)

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

4.2.4.1.4 Odpowiedź PsARC

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO REVEAL	102	146	69,9	33	113	29,2	5,62 (3,28; 9,62)	<0,001	40,66 (29,45; 51,87)	3 (2; 4)

4.2.4.1.5 Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę.

Tabela 82 Odsetek pacjentów w poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	57	102	55,9	1	73	1,4	91,20 (12,20; 681,95)	<0,001	54,51 (44,51; 64,51)	2 (2; 3)

*1,83 (1,55; 2,25).

4.2.4.1.6 Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących golimumab 50 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej. Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę.

Tabela 83 Odsetek pacjentów w poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 24 tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	33	102	32,4	0	73	0,0	70,86 (4,26; 1178,87)	0,0030	32,35 (23,12; 41,59)	4 (3; 5)

4.2.4.1.7 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Terapia z zastosowaniem golimumabu 50 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą pod względem stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS28-CRP w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 84. Zmiana wyniku DAS28-CRP - golimumab 50 mg vs placebo - 24 tydzień obserwacji.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
GO-REVEAL	46	-1,43	1,34	113	-0,12	0,97	-1,31 (-1,59; -1,03)	<0,001

4.2.4.1.8 Zmiana wyniku HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem golimumabu 50 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego przy użyciu HAQ-DI) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 85. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
GO-REVEAL	146	-0,33	0,55	113	0,01	0,49	-0,34 (-0,47; -0,21)	<0,001

4.2.4.1.9 Zmiana wyniku SF36-PCS

Terapia z zastosowaniem golimumabu 50 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą jakości życia (mierzonej SF-36-PCS) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 86. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
GO-REVEAL	146	7,42	9,17	113	6,67	8,72	6,75 (4,56; 8,94)	<0,001

4.2.4.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii golimumabem 50 mg należy mieć na uwadze, że w badaniu GO-REVEAL wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędowym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji na lek ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Wybór punktów końcowych z badań dla technologii opcjonalnych był podyktowany możliwością przeprowadzenia porównania pośredniego z sekukinumabem (ekstrahowano tylko te punkty, które wystąpiły w fazie zaślepienia badania FUTURE 2).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla grupy leczonej golimumabem w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty w związku

z możliwym różnym czasem ekspozycji}. Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności.

4.2.4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą golimumabu 50 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 87. Zdarzenia niepożądane ogółem - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD 95% CI w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO- REVEAL	99	146	67,8	67	113	59,3	1,45 (0,87; 2,41)	0,1573	8,52 (-3,29; 20,33)	—

4.2.4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą golimumabu 50 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 88. Poważne zdarzenia niepożądane - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD 95% CI w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO- REVEAL	3	146	2,1	7	113	6,2	0,32 (0,08; 1,26)	0,1023	4,14 (-9,14; 0,87)	—

4.2.4.23 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą golimumabu 50 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 89. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR _v (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	2*	146	1,4	5**	113	4,4	0,30 (0,06; 1,58)	0,1548	3,05 (-7,29; 1,18)	—

*Wartość ze schematu obrazującego liczebności pacjentów na kolejnych etapach badania; **wartość wymieniona w tekście.

4.2.4.24 Infekcje lub zakażenia

W zakresie częstości występowania infekcji (w badaniu nie brano pod uwagę zakażeń), nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą golimumabu 50 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 90. Infekcje lub zakażenia - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR _v (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL*	48	146	32,9	27	113	23,9	1,56 (0,90; 2,71)	0,1152	8,98 (-1,97; 19,93)	—

*Same infekcje; **liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.4.25 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu GO-REVEAL jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto te zdarzenia, które występowały u co najmniej 3% pacjentów (w którejkolwiek z grup).

W zakresie najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą golimumabu 50 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 91. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – golimumab 50mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	IR (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
GO-REVEAL	1	146	11,6	7	13	62	2,00 (0,80; 4,99)	0,1397	5,45 (1,39; 12,29)	—
Zapalenie nosogardzieli										
GO-REVEAL	10	146	6,8	53	13	44	1,59 (0,53; 4,78)	0,4110	2,42 (-3,16; 8,01)	—
Biegunka										
GO-REVEAL	5	146	3,4	4	13	35	0,97 (0,25; 3,68)	0,9600	-0,12 (-4,62; 4,39)	—
Ból głowy										
GO-REVEAL	7	146	4,8	8	13	71	0,66 (0,23; 1,88)	0,4377	2,29 (-8,15; 3,58)	—
Łudność										
GO-REVEAL	4	146	2,7	5	13	44	0,61 (0,16; 2,32)	0,4669	1,69 (-6,31; 2,94)	—

4.3 Sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania sekukinumabu z adalimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące sekukinumab 150 mg z placebo: FUTURE 2;
- 3 badania porównujące adalimumab z placebo: ADEPT (wyniki z 12. oraz 24 tygodnia obserwacji), SPIRIT-P1 (wyniki z 12. oraz 24 tygodnia obserwacji), Genovese 2007 (wyniki z 12. tygodnia obserwacji).

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

4.3.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu 150 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w odniesieniu do adalimumabu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, otrzymujących sekukinumab 150 mg, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych adalimumabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach FUTURE 2, ADEPT, Genovese 2007),
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PsARC;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych);
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych);
- zmiana wyniku DAS28-CRP;
- zmiana wyniku HAQ-DI;
- zmiana wyniku SF36-PCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych).

4.3.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania po średniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12.-16. (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej

populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jaki w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 92 Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	6,50 (3,42; 12,36)	4,07 (1,73; 9,58)	1,60 (0,55; 4,66)
24	5,76 (2,93; 11,32)	4,90 (2,04; 11,73)	1,18 (0,39; 3,55)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	8,27 (3,68; 18,56)	4,07 (1,73; 9,58)	2,03 (0,63; 6,60)
24	9,22 (3,95; 21,53)	4,90 (2,04; 11,73)	1,88 (0,56; 6,36)

Tabela 93 Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	41,61 (29,26; 53,97)	30 (13; 46)	11,61 (-9,00; 32,22)
24	35,69 (23,58; 47,81)	35 (21; 50)	0,69 (-18,21; 19,59)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	47,62 (32,39; 62,85)	30 (13; 46)	17,62 (-4,83; 40,07)
24	47,62 (32,69; 62,54)	35 (21; 50)	12,62 (-8,19; 33,43)

4.3.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania po średniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12-16 i w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 94 Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	9,40 (3,75; 23,57)	12,09 (6,46; 22,61)	0,78 (0,26; 2,36)
24	7,00 (2,93; 16,74)	5,82 (2,15; 15,76)	1,20 (0,32; 4,52)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	11,80 (3,82; 36,46)	5,82 (2,15; 15,76)	2,03 (0,45; 9,13)

Tabela 95 Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	31,88 (21,25; 42,51)	28 (23; 34)	3,88 (-8,09; 15,85)
24	27,86 (17,21; 38,51)	29 (22; 36)	-1,14 (-13,88; 11,60)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	38,10 (24,43; 51,76)	29 (22; 36)	9,10 (-6,25; 24,45)

4.3.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy

sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 96. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	25,78 (3,39; 195,93)	10,65 (2,54; 44,61)	2,42 (0,20; 29,01)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	22,91 (2,94; 178,44)	10,65 (2,54; 44,61)	2,15 (0,18; 26,30)

Tabela 97. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	19,98 (11,75; 28,21)	21 (16,00; 27)	-1,02 (-10,92; 8,88)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	25,40 (14,01; 36,78)	21 (16,00; 27)	4,40 (-8,24; 17,04)

4.3.1.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla obu

analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 98. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)*		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	3,88 (2,15; 7,02)	5,12 (3,14; 8,37)	0,76 (0,35; 1,63)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

Tabela 99. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)*		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	32,41 (19,29; 45,53)	37,43 (27,29; 47,56)	-5,02 (-21,60; 11,56)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

4.3.1.5 Odpowiedź PASI75

Do porównania po średniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień).
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej tłuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku

do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 100 Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,80 (1,84; 12,53)	26,99 (2,61; 279,05)	0,18 (0,01; 2,22)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,21 (1,72; 15,76)	26,99 (2,61; 279,05)	0,19 (0,01; 2,56)

Tabela 101 Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	32,00 (15,05; 48,94)	51 (38; 65)	19,00 (-40,67; 2,67)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	36,20 (14,83; 57,58)	51 (38; 65)	14,80 (-40,08; 10,48)

4.3.1.6 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej tłuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 102 Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,75 (1,46; 15,24)	22,55 (1,84; 276,21)	0,21 (0,01; 3,34)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,94 (1,51; 23,29)	22,55 (1,84; 276,21)	0,26 (0,02; 4,58)

Tabela 103 Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	23,46 (8,58; 38,33)	36 (28; 45)	-12,54 (-29,67; 4,59)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	29,21 (10,7; 48,24)	36 (28; 45)	-6,79 (-27,6; 14,05)

4.3.1.7 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o SPIRIT-P1 (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej

sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 104. Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 50 mg			
24	2,66 (1,23; 5,75)	1,98 (0,83; 4,70)	1,34 (0,42; 4,29)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	2,13 (0,84; 5,39)	1,98 (0,83; 4,70)	1,08 (0,30; 3,83)

Tabela 105. Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	20,65 (4,96; 36,34)	12,84 (-3,11; 28,80)	7,81 (-14,57; 30,19)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	17,37 (-3,71; 38,46)	12,84 (-3,11; 28,80)	4,53 (-21,91; 30,97)

4.3.1.8 Zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem zmiany wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (12 tydzień).
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o SPIRIT-P1 (16. tydzień).

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice pod względem zmiany wyniku *enthesitis* w 12-16. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg (różnice na korzyść grupy leczonej sekukinumabem). Brak wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 106. Zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD; 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (WMD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ^b			
12-16	-2,50 [-4,30; -0,70]	0,00 [-0,67; 0,67]	-2,50 [-4,42; -0,58]

^aBrak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku DAS28-CRP.

4.3.1.9 Zmiana wyniku HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem zmiany wyniku HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 107. Zmiana wyniku HAQ-DI - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD; 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (WMD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ^b			
24	-0,17 [-0,32; -0,02]	-0,26 [-0,34; -0,18]	-0,09 [-0,08; 0,26]

^aBrak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku HAQ-DI.

4.3.1.10 Zmiana wyniku SF36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem zmiany wyniku SF-36 PCS włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),

- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24 tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany jakości życia w zakresie komponenty fizycznej (mierzonej przy użyciu SF36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 108. Zmiana wyniku SF36-PCS - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo ³	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ⁴			
24	4,44 (2,06; 6,82)	5,96 (2,04; 9,88)	-1,52 (-6,11; 3,07)

⁴Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF36-PCS.

4.3.1.11 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem zmiany wyniku HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień).
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o SPIRIT-P1 (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji, pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 109. Zmiana wyniku DAS28-CRP - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ^b			
24	-0,62 [-0,98; -0,26]	-0,90 [-1,25; -0,55]	0,28 [-0,22; 0,78]

^aBrak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku DAS28-CRP.

4.3.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1 i Genovese 2007) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędowym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji (w badaniu FUTURE 2 - 16 tygodni, w badaniu ADEPT - 24 tygodnie; w badaniu Genovese 2007 - 12 tygodni, w badaniu SPIRIT-P1 - 24 tygodnie^a) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,

^aInformacje dotyczące horyzontu obserwacji w zakresie bezpieczeństwa w badaniu SPIRIT-P1 podano w suplemencie badania w odniesieniu do specjalnych grup zdarzeń. Ze względu na fakt, że część zdarzeń wymieniona jest także w głównej publikacji oraz że podane liczebności zgadzają się w obu dokumentach przyjęto, że wszystkie zdarzenia niepożądane oceniano w horyzoncie 24 tygodni.

- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności,
 - o zapalenia zatok,
 - o łuszczycowych artropatii,
 - o zakażenia dróg moczowych.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

4.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wtaczono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
0,95 (0,54; 1,68)	0,89 (0,34; 2,36)	1,07 (0,35; 3,28)

Tabela 111. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
-1,6 [-14,93; 12,60]	-2 [-23; 18]	0,84 [-23,85; 25,53]

4.3.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Genovese 2007 (12 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 112. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
0,48 (0,04; 5,44)	1,05 (0,45; 2,46)	0,46 (0,03; 6,15)

Tabela 113. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
-1,04 [-4,45; 2,37]	0 [-3; 3]	-1,04 [-5,58; 3,50]

4.3.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 114. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
0,14 (0,01; 2,66)	1,05 (0,41; 2,68)	0,13 (0,01; 2,54)

Tabela 115. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
-3,06 (-6,95; 0,83)	0 (-3; 3)	-3,06 (-7,97; 1,85)

4.3.2.4 Infekcje lub zakażenia

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 116. Infekcje lub zakażenia - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
0,97 (0,53; 1,78)	1,02 (0,73; 1,43)	0,95 (0,48; 1,90)

Tabela 117. Infekcje lub zakażenia - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
-0,61 (-13,42; 12,19)	0,2 (-1,2; 9)	1,39 (-15,17; 17,95)

4.3.2.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16. tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o ADEPT (24. tydzień; infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból głowy, tłuszczycowe artropatie),
 - o SPIRIT-P1 (24. tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia)
 - o Genovese 2007 (12. tydzień; infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, ból głowy, tłuszczycowe artropatie).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 118. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)	
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		
1,13 (0,39; 3,25)	0,92 (0,55; 1,54)	1,23 (0,38; 3,99)	
	Zapalenie nosogardzieli		
0,47 (0,14; 1,61)	1,19 (0,63; 2,24)	0,39 (0,10; 1,56)	
	Biegunka		
0,65 (0,11; 3,95)	0,48 (0,15; 1,18)	1,35 (0,18; 10,11)	
	Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	0,70 (0,33; 1,46)	1,40 (0,28; 6,90)	
	Nudności		
0,98 (0,24; 4,03)	2,14 (0,38; 11,97)	0,46 (0,05; 4,25)	
	Zapalenie zatok		
1,98 (0,18; 22,19)	0,69 (0,11; 4,24)	2,87 (0,14; 58,88)	
	Łuszczycowe artropatie		
1,48 (0,24; 9,08)	0,53 (0,12; 2,38)	2,79 (0,27; 29,33)	
	Zapalenie dróg moczowych		
0,98 (0,24; 4,03)	2,14 (0,38; 11,97)	0,46 (0,05; 4,25)	

Tabela 119. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)	
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 (-6,51; 8,22)	1 (-6; 4)	1,86 (-7,04; 10,76)	
	Zapalenie nosogardzieli		
4,16 (-10,81; 2,48)	1 (-3; 6)	5,16 (-3,19; 13,87)	
	Biegunka		
1,06 (-5,44; 3,32)	2 (-5; 0)	0,94 (-4,10; 5,98)	
	Ból głowy		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2 (-7; 4)	1,92 (-5,85; 9,69)	
	Nudności		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2,07 (-2,53; 6,68)	-2,15 (-9,31; 5,01)	
	Zapalenie zatok		
0,98 (-2,41; 4,37)	0,85 (-5,02; 3,32)	1,83 (-3,54; 7,20)	
	Łuszczycowe artropatie		
0,96 (-3,40; 5,32)	3 (-11; 4)	3,96 (-4,72; 12,64)	
	Zapalenie dróg moczowych		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2,07 (-2,53; 6,68)	-2,15 (-9,31; 5,01)	

4.4 Sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania sekukinumabu z etanerceptem włączono:

- 1 badanie porównujące sekukinumab z placebo: FUTURE 2,
- 2 badania porównujące etanercept z placebo: Mease 2000 (wyniki z 12 tygodnia obserwacji), Mease 2004 (wyniki z 12. oraz 24 tygodnia obserwacji).

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

4.4.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu 150 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w odniesieniu do etanerceptu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, otrzymujących sekukinumab 150 mg, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych etanerceptem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach FUTURE 2, Mease 2004);
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PsARC (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Mease 2000);
- odpowiedź PASI75;
- zmiana wyniku HAQ-DI;
- zmiana wyniku SF36-PCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75.

4.4.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania po średniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2000, Mease 2004 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Mease 2004 (24 tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12-16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy badań FUTURE 2 i Mease 2004), i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 120. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	6,50 (3,42; 12,36)	9,45 (5,23; 17,08)	0,69 (0,29; 1,65)
24	5,76 (2,93; 11,32)	4,83 (2,61; 8,92)	0,19 (0,048; 2,97)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	8,27 (3,68; 18,56)	9,45 (5,23; 17,08)	0,88 (0,32; 2,38)
24	9,22 (3,95; 21,53)	4,83 (2,61; 8,92)	1,91 (0,67; 5,44)

Tabela 121. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	41,61 (29,26; 53,97)	48 (37; 58)	-6,39 (-22,60; 9,82)
24	35,69 (23,58; 47,81)	35,28 (22,83; 47,74)	0,41 (-16,97; 17,79)

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	47,62 (32,39; 62,85)	48 (37; 58)	-0,38 (-18,88; 18,12)
24	47,62 (32,69; 62,54)	55,28 (22,83; 47,74)	12,34 (-7,10; 31,78)

4.4.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2000, Mease 2004 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o Mease 2004 (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12.-16., i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 122 Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	9,40 (3,75; 23,57)	18,00 (6,91; 46,86)	0,52 (0,14; 1,97)
24	7,00 (2,93; 16,74)	9,86 (4,16; 23,38)	0,71 (0,21; 2,42)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	11,80 (3,82; 36,46)	9,86 (4,16; 23,38)	1,20 (0,29; 4,95)

Tabela 123 Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem: 150 mg			
12-16	31,88 (21,25; 42,51)	37 (28; 46)	-5,12 (-19,05; 8,81)
24	27,86 (17,21; 38,51)	34,85 (24,10; 45,60)	-6,99 (-22,12; 8,14)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	38,10 (24,43; 51,76)	34,85 (24,10; 45,60)	3,25 (-14,14; 20,64)

4.4.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR).

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji. Istotne statystycznie różnice w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 124 Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	25,78 (2,39; 195,93)	3,70 (0,99; 13,86)	6,97 (0,62; 78,35)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	22,91 (2,94; 178,44)	3,70 (0,99; 13,86)	6,19 (0,54; 71,07)

Tabela 125 Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	19,98 (11,75; 28,21)	7,02 (0,36; 13,67)	12,96 (2,38; 23,54) ^a
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	25,40 (14,0; 36,78)	7,02 (0,36; 13,67)	18,38 (5,19; 31,57)

4.4.1.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24 tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 126. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	3,88 (2,15; 7,02)	7,89 (4,22; 14,73)	0,49 (0,21; 1,16)*

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

Tabela 127. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	32,41 (19,29; 45,53)	47,22 (35,18; 59,26)	-14,81 (-32,62; 3,00)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

4.4.1.5 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24. tydzień),

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 128. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,80 (1,84; 12,53)	8,82 (1,93; 40,42)	0,54 (0,09; 3,29)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,21 (1,72; 15,76)	8,82 (1,93; 40,42)	0,59 (0,09; 3,88)

Tabela 129. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	32,00 (15,05; 48,94)	19,50 (8,48; 30,53)	12,50 (-7,72; 32,72)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	36,20 (14,83; 57,58)	19,50 (8,48; 30,53)	16,70 (-7,35; 40,75)

4.4.1.6 Zmiana wyniku HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem zmiany wyniku HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24 tydzień),

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice pod względem stanu zdrowia mierzonego przy użyciu HAQ-DI w 24 tygodniu obserwacji na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do etanerceptu. Różnice istotne statystycznie w stosunku do etanerceptu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 130. Zmiana wyniku HAQ-DI - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	-0,17 (-0,32; -0,02)	-0,53 (-0,70; -0,36)	-0,36 (0,13; 0,59)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku HAQ-DI.

4.4.1.7 Zmiana wyniku SF36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem zmiany wyniku SF36-PCS włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem jakości życia w zakresie komponenty fizycznej (mierzonej przy użyciu SF36-PCS) w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 131. Zmiana wyniku SF36-PCS - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	4,44 (2,06; 6,82)	8,60 (3,60; 13,60)	-4,16 (-9,70; 1,38)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF36-PCS.

4.4.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, Mease 2000 i Mease 2004) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia

(pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach FUTURE 2 i Mease 2004 jest odpowiedź ACR20, w badaniu Mease 2000 - odpowiedź PsARC). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji na lek (w badaniu FUTURE 2 - 16 tygodni, w badaniu Mease 2004 - 24 tygodnie, w badaniu Mease 2000 - 12 tygodni) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji na lek). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o bólu głowy,
 - o zapalenia zatok,
 - o zakażenia dróg moczowych.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

4.4.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2000 (12 tydzień),
 - o Mease 2004 (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 132. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
0,48 (0,04; 5,44)	0,83 (0,23; 2,96)	0,58 (0,04; 9,22)

Tabela 133. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
-1,04 (-4,45; 2,37)	1 (-5; 4)	-0,04 (-5,69; 5,61)

4.4.2.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - o Mease 2004 (24 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 134. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
0,14 (0,01; 2,66)	1,03 (0,06; 16,69)	0,14 (0,00; 7,16)

Tabela 135. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
-3,06 [-6,95; 0,83]	0,03 [-2,66; 2,72]	-3,09 [-7,82; 1,64]

4.4.2.3 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o Mease 2000 (12. tydzień; infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie zatok),
 - o Mease 2004 (24 tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 136. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Infekcje górnych dróg oddechowych		
3 (0,39; 3,25)	1,08 (0,60; 1,93)	1,05 (0,31; 3,51)
Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	1,59 (0,62; 4,03)	0,62 (0,11; 3,35)
Zapalenie zatok		
1,98 (0,18; 22,19)	0,91 (0,36; 2,33)	2,18 (0,16; 28,77)
Zakażenie dróg moczowych		
0,98 (0,24; 4,03)	1,03 (0,32; 3,31)	0,95 (0,15; 5,94)

Tabela 137. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)	
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 [-6,51; 8,22]	1 [-9; 11]	-0,14 [-12,56; 12,28]	
	Ból głowy		
-0,08 [-5,57; 5,40]	3 [-3; 10]	3,08 [-11,59; 5,43]	
	Zapalenie zatok		
0,98 [-2,41; 4,37]	1 [-7; 6]	1,98 [-5,35; 9,31]	
	Zakażenie dróg moczowych		
-0,08 [-5,57; 5,40]	0,17 [-6,26; 6,60]	-0,25 [-8,70; 8,20]	

4.5 Sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania sekukinumabu z infliksymabem włączono:

- 1 badanie porównujące sekukinumab z placebo: FUTURE 2,
- 2 badania porównujące infliksymab z placebo: IMPACT (wyniki z 12. tygodnia obserwacji w przypadku ACR20, w pozostałych przypadkach z 16. tygodnia), IMPACT 2 (wyniki z 12 tygodnia obserwacji w przypadku ACR20 i ACR50 oraz 24 tygodnia dla wszystkich punktów końcowych analizowanych w badaniu).

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

4.5.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu 150 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na brak wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa (pacjenci niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w odniesieniu do infliksymabu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, otrzymujących sekukinumab 150 mg, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych infliksymabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach FUTURE 2, IMPACT, IMPACT 2);
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PsARC;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- zmiana wyniku HAQ-DI;
- zmiana wyniku SF36-PCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90.

4.5.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o IMPACT, IMPACT 2 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - o IMPACT 2 (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12-16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy), i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 138. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR,95%CI)*		Porównanie pośrednie (OR,95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem: 150 mg			
12-16	6,50 (3,42; 12,36)	7,97 (5,54; 17,95)	0,65 (0,27; 1,56) ^a
24	5,76 (2,93; 11,32)	6,16 (3,17; 11,97)	0,94 (0,36; 2,41)
Podgrupa pacjentów włączonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	8,27 (3,69; 18,56)	7,97 (5,54; 17,95)	0,83 (0,31; 2,25)
24	9,22 (3,95; 21,53)	6,16 (3,17; 11,97)	1,50 (0,51; 4,39)

Tabela 139. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD,95%CI)*		Porównanie pośrednie (RD,95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem: 50 mg			
12-16	41,61 (29,26; 53,97)	45 (36; 55)	-3,39 (-18,98; 12,20) ^a
24	35,69 (23,58; 47,81)	38,00 (25,87; 50,13)	-2,31 (-19,41; 14,83)
Podgrupa pacjentów włączonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	47,62 (32,39; 62,85)	45 (36; 55)	2,62 (-15,33; 20,57)
24	47,62 (32,69; 62,54)	38,00 (25,87; 50,13)	9,62 (-9,61; 28,85)

4.5.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o IMPACT (16 tydzień),^a
 - o IMPACT 2 (12. i 24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12-16 i w 24 tygodniu obserwacji

^aMetaanaliza wyników dla 12. i 16. tygodnia z badań IMPACT i IMPACT 2.

między sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 140. Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	9,40 (3,75; 23,57)	24,70 (8,21; 73,88)	0,38 (0,09; 1,59)
24	7,00 (2,93; 16,74)	16,68 (5,68; 48,95)	0,42 (0,11; 1,68)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	11,80 (3,82; 36,46)	16,68 (5,68; 48,95)	0,71 (0,15; 3,36)

Tabela 141. Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	31,88 (21,25; 42,51)	37 (22; 53)	5,12 (-23,91; 13,67)
24	27,86 (17,21; 38,51)	37,00 (26,62; 47,38)	-9,14 (-24,01; 5,73)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	38,10 (24,43; 51,76)	37,00 (26,62; 47,38)	-1,10 (-16,06; 13,26)

4.5.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR 70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT 2 (24 tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR 70 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku

do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 142. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	25,78 (3,39; 195,93)	18,12 (4,18; 78,66)	1,42 (0,12; 17,39)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	22,91 (2,94; 178,44)	18,12 (4,18; 78,66)	1,26 (0,10; 15,77)

Tabela 143. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	19,98 (11,75; 28,21)	25,00 (15,88; 34,12)	-5,02 (-17,30; 7,26)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	25,40 (14,01; 36,78)	25,00 (15,88; 34,12)	0,40 (-14,19; 14,99)

4.5.1.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT 2 (24 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 144. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: ilorzaz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ^b			
24	3,88 [2,15; 7,02]	4,96 [2,72; 9,03]	0,78 [0,34; 1,82]

^aBrak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

Tabela 145. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg ^b			
24	-32,41 [-19,29; 45,53]	-38,00 [-25,18; 50,82]	-5,59 [-23,93; 12,75]

^aBrak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

4.5.1.5 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT 2 (24 tydzień)

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorazem szans (OR) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz w podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji jedynie w całej grupie przyjmującej tę dawkę. W podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (dla miary efektu wyrażonej różnicą ryzyka).

Tabela 146. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: ilorz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,80 (1,84; 12,53)	130,30 (17,29; 982,05)	0,04 (0,00; 0,34)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,21 (1,72; 15,76)	130,30 (17,29; 982,05)	0,04 (0,00; 0,40)

Tabela 147. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	32,00 (15,05; 48,94)	59,09 (48,33; 69,86)	27,09 (-47,17; -7,01)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	36,20 (14,83; 57,58)	59,09 (48,33; 69,86)	22,89 (-46,82; 1,04)

4.5.1.6 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT 2 (24 tydzień),

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy

zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej tuszycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji w większości analizowanych opcji, z wyjątkiem wyniku dotyczącego sekukinumabu 150 mg stosowanego w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla różnicy efektu wyrażonej jako ilorzaz szans. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w przypadku podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako ilorzaz szans (OR) oraz w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

Tabela 148. Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: ilorzaz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,75 (1,48; 15,24)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,04 (0,00; 0,90)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,94 (1,51; 23,29)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,05 (0,00; 1,23)

Tabela 149. Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	23,46 (8,58; 38,33)	38,55 (28,02; 49,09)	-15,09 (-33,32; 3,14)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	29,21 (10,19; 48,24)	38,55 (28,02; 49,09)	-9,34 (-31,09; 12,41)

4.5.1.7 Zmiana wyniku HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem zmiany wyniku HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:

o IMPACT 2 (24. tydzień).

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice pod względem stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu. Istotne statystycznie różnice w stosunku do infliksymabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 150. Zmiana wyniku HAQ-DI - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	sekukinumab vs placebo	infliksymab vs placebo	sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	-0,17 (-0,32; -0,02)	-0,72 (-0,90; -0,48)	0,55 (0,27; 0,83)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku HAQ-DI.

4.5.1.8 Zmiana wyniku SF36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem zmiany wyniku SF36-PCS włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT 2 (24. tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem jakości życia w zakresie komponenty fizycznej (mierzonej SF36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do infliksymabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 151. Zmiana wyniku SF36-PCS - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo*	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	4,44 [2,06; 6,82]	6,40 [3,90; 8,90]	-1,96 [-5,41; 1,49]

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF36-PCS.

4.5.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, IMPACT i IMPACT 2) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędowym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji na lek (w badaniu FUTURE 2 i IMPACT - 16 tygodni, w badaniu IMPACT 2 - 24 tygodnie) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstotliwości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o bólu głowy.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Nie zidentyfikowano danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Ze względu na trudności w interpretacji opublikowanych wartości, nie analizowano zdarzeń niepożądanych z badania IMPACT 2 (z wyjątkiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - w tym wypadku wartości odczytano ze schematu obrazującego liczebności pacjentów na poszczególnych etapach badania).

4.5.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT (16 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 152. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
0,95 (0,54; 1,68)	1,48 (0,64; 3,43)	0,64 (0,23; 1,77)

Tabela 153. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
1,6 (-14,93; 12,60)	8,37 (-9,44; 26,19)	-9,53 (-32,04; 12,98)

4.5.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT (16 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 154. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
0,48 (0,04; 5,44)	0,98 (0,06; 16,11)	0,49 (0,01; 20,25)

Tabela 155. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
1,04 (-4,45; 2,37)	-0,04 (-5,37; 5,29)	-1,00 (-7,33; 5,33)

4.5.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - o IMPACT (16 tydzień),
 - o IMPACT 2 (24 tydzień)

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jedynie w przypadku analizy dotyczącej zastosowania sekukinumabu 150 mg w całej grupie przyjmującej tę dawkę. W całej analizie wyrażonej ilorazem szans (OR) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 156. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
0,14 (0,01; 2,66)	2,38 (0,60; 9,39)	0,06 (0,00; 1,32)

Tabela 157. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
-3,06 (-6,95; 0,83)	3 (-1,7)	-6,06 (-11,64; -0,48)

4.5.2.4 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - o IMPACT (16 tydzień; wszystkie analizowane zdarzenia).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 158. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
	Infekcje górnych dróg oddechowych	
1,13 (0,39; 3,25)	0,18 (0,02; 1,60)	6,28 (0,55; 71,60)
	361 głowy	
0,98 (0,24; 4,03)	1,33 (0,28; 6,28)	0,74 (0,09; 6,01)

Tabela 159. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
	Infekcja górnych dróg oddechowych	
0,86 [-6,51; 8,22]	7,88 [-16,86; 1,09]	8,74 [-2,87; 20,35]
	Ból głowy	
-0,08 [-5,57; 4,0]	1,81 [-7,89; 11,51]	1,89 [-13,03; 9,25]

4.6 Sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania sekukinumabu z golimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące sekukinumab z placebo: FUTURE 2,
- 1 badania porównujące golimumab z placebo: GO-REVEAL.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

4.6.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu 150 mg w grupie wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na brak wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa (pacjenci niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w odniesieniu do golimumabu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, otrzymujących sekukinumab 150 mg, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych golimumabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach FUTURE 2 i GO-REVEAL);
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PsARC;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- zmiana wyniku HAQ-DI;

- zmiana wyniku SF36-PCS;
- zmiana wyniku DAS28-CRP.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90.

4.6.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (12. i 24. tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12-16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 160. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Łąca populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
12-16	6,50 (3,42; 12,36)	10,02 (4,85; 20,71)	0,65 (0,25; 1,71)
24	5,76 (2,93; 11,32)	7,68 (4,02; 14,66)	0,75 (0,29; 1,91)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	8,27 (3,68; 18,56)	10,02 (4,85; 20,71)	0,83 (0,28; 2,45)

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
24	9,22 (3,95; 21,53)	7,68 (4,02; 14,66)	1,20 (0,41; 3,49)

Tabela 161. Odpowiedź ACR20 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem: 150 mg			
12-16	41,61 (29,26; 53,97)	40,47 (30,81; 50,12)	1,14 (-14,54; 16,82)
24	35,69 (23,58; 47,81)	39,67 (29,54; 49,79)	3,98 (-19,77; 11,81)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	47,62 (32,39; 62,85)	40,47 (30,81; 50,12)	7,15 (-10,88; 25,18)
24	47,62 (32,69; 62,54)	39,67 (29,54; 49,79)	7,95 (-10,09; 25,99)

4.6.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (12. i 24 tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12.-16. tygodniu i w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 162. Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem: 150 mg			
12-16	9,40 (3,75; 23,57)	45,23 (6,11; 334,57)	0,21 (0,02; 1,88)
24	7,00 (2,93; 16,74)	12,54 (4,36; 36,08)	0,56 (0,14; 2,20)
Podgrupa pacjentów w leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	11,80 (3,82; 36,46)	12,54 (4,36; 36,08)	0,94 (0,20; 4,41)

Tabela 163. Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem: 150 mg			
12-16	31,88 (21,25; 42,51)	27,88 (20,34; 35,43)	4,00 (-9,04; 17,04)
24	27,86 (17,21; 38,51)	27,97 (19,70; 36,24)	-0,11 (-13,59; 13,37)
Podgrupa pacjentów w leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	38,10 (24,43; 51,76)	27,97 (19,70; 36,24)	10,13 (-5,84; 26,10)

4.6.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR 70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR 70 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 164. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: ilorzaz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	25,78 (2,39; 195,93)	25,41 (3,40; 190,15)	1,01 (0,06; 17,66)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	22,91 (2,94; 178,44)	25,41 (3,40; 190,15)	0,90 (0,05; 15,97)

Tabela 165. Odpowiedź ACR70 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	19,98 (11,75; 28,21)	17,61 (11,08; 24,14)	2,37 (-8,14; 12,88)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	25,40 (14,0; 36,78)	17,61 (11,08; 24,14)	7,79 (-5,33; 20,91)

4.6.1.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień),

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Nie zidentyfikowano wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 166. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: ilorzaz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	3,88 [2,15; 7,02]	5,62 [3,28; 9,62]	0,69 [0,31; 1,54]*

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

Tabela 167. Odpowiedź PsARC - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	32,41 [19,29; 45,53]	40,66 [29,45; 51,87]	-8,25 [-25,51; 9,01]

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla odpowiedzi PsARC.

4.6.1.5 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorzazem szans (OR) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do golimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz w podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów w TNF-alfa.

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do golimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji jedynie w całej grupie przyjmującej tę dawkę. W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (dla miary efektu wyrażonej różnicą ryzyka).

Tabela 168. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,80 (1,84; 12,53)	91,20 (12,20; 681,95)	0,05 (0,01; 0,49)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,21 (1,72; 15,76)	91,20 (12,20; 681,95)	0,06 (0,01; 0,57)

Tabela 169. Odpowiedź PASI75 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie ^a (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	-32,00 (-15,05; 48,94)	54,51 (44,51; 64,51)	-22,51 (-42,19; 1,83)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	-36,20 (-14,83; 57,58)	54,51 (44,51; 64,51)	-18,31 (-41,91; 5,29)

4.6.1.6 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy

zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu w wysokości 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 170. Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)*
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	4,75 (1,49; 15,24)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,07 (0,00; 1,41)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	5,94 (1,51; 23,29)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,08 (0,00; 1,91)

Tabela 171. Odpowiedź PASI90 - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg			
24	23,46 (8,58; 38,33)	32,35 (23,12; 41,59)	-8,89 (-26,40; 8,62)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	29,21 (10,19; 48,24)	32,35 (23,12; 41,59)	-3,14 (-24,29; 18,01)

4.6.1.7 Zmiana wyniku HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem zmiany wyniku HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Nie zidentyfikowano wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 172 Zmiana wyniku HAQ-DI - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	-0,17 (-0,32; -0,02)	-0,34 (-0,47; -0,21)	-0,17 (-0,03; 0,37)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku HAQ-DI.

4.6.1.8 Zmiana wyniku SF36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem zmiany wyniku SF-36 PCS włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem jakości życia w zakresie komponenty fizycznej (mierzonej SF36-PCS) w 24 tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 173 Zmiana wyniku SF36-PCS - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	4,44 (2,06; 6,82)	6,75 (4,56; 8,94)	-2,31 (-5,54; 0,92)

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF36-PCS.

4.6.1.9 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (24 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice pod względem stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do golimumabu. Różnice istotne statystycznie w stosunku do infliksymabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 174 Zmiana wyniku DAS28-CRP - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	*Porównanie bezpośrednie (WMD; 95%CI)		*Porównanie pośrednie (WMD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg*			
24	-0,62 [-0,98; -0,26]	-1,31 [-1,59; -1,03]	0,69 [0,23; 1,15]

*Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku DAS28-CRP.

4.6.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, GO-REVEAL) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji na lek (w badaniu FUTURE 2 - 16 tygodni, w badaniu GO-REVEAL - 24 tygodnie) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

4.6.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wtączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 175 Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
0,95 (0,54; 1,68)	1,45 (0,87; 2,41)	0,66 (0,31; 1,40)

Tabela 176. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
1,16 [-14,93; 12,60]	8,52 [-3,29; 20,33]	9,68 [-27,82; 8,46]

4.6.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tygodni),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tygodni).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 177. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
0,48 [0,04; 5,44]	0,32 [0,08; 1,26]	1,50 [0,09; 25,08]

Tabela 178. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
-1,04 [-4,45; 2,37]	-4,14 [-9,14; 0,87]	3,10 [-2,96; 9,16]

4.6.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 179. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
0,14 (0,01; 2,66)	0,30 (0,06; 1,58)	0,47 (0,02; 11,86)

Tabela 180. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
-3,06 (-6,95; 0,83)	-3,05 (-7,29; 1,18)	-0,01 (-5,76; 5,74)

4.6.2.4 Infekcje lub zakażenia

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 181 Infekcje lub zakażenia - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
0,97 (0,53; 1,78)	1,56 (0,90; 2,71)	0,62 (0,27; 1,41)

Tabela 182 Infekcje lub zakażenia - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
-0,61 [-13,42; 12,19]	8,98 [-1,97; 19,93]	-9,59 [-26,44; 7,26]

4.6.2.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - o FUTURE 2 (16 tydzień, wszystkie analizowane zdarzenia),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24 tydzień, wszystkie analizowane zdarzenia).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 183. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)	
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		
1,13 (0,39; 3,25)	2,00 (0,80; 4,99)	0,57 (0,14; 2,29)	
	Zapalenie nosogardzieli		
0,47 (0,14; 1,61)	1,59 (0,53; 4,78)	30 (0,06; 1,55)	
	Biegunka		
0,65 (0,11; 3,95)	0,97 (0,25; 3,68)	0,67 (0,07; 6,29)	
	Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	0,66 (0,23; 1,88)	1,48 (0,26; 8,62)	
	Nudności		
0,98 (0,24; 4,03)	0,61 (0,16; 2,32)	1,61 (0,23; 11,22)	

Tabela 184. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)	
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 (-6,52; 8,22)	5,45 (-1,39; 12,29)	4,59 (-14,64; 5,46)	
	Zapalenie nosogardzieli		
-1,16 (-10,81; 2,48)	2,42 (-3,16; 8,01)	-6,58 (-15,26; 2,10)	
	Biegunka		
-1,06 (-5,44; 3,32)	-0,12 (-4,62; 4,39)	-0,94 (-7,22; 5,34)	
	Ból głowy		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2,29 (-8,15; 3,58)	2,21 (-5,82; 10,24)	
	Nudności		
-0,08 (-5,57; 5,40)	1,69 (-6,31; 2,94)	-1,61 (-5,56; 8,78)	

5 Analiza efektywności praktycznej

Nie odnaleziono danych opisujących efektywność praktyczną sekukinumabu. Brak publikacji oceniających efektywność praktyczną sekukinumabu wynika z faktu, że lek w analizowanym wskazaniu jest stosunkowo krótko dostępny w praktyce klinicznej (rejestracja w EMA w październiku 2015, rejestracja w FDA w styczniu 2016).

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: *Medline*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skal Cochrane i Jadad, a badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.5. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z przyjętymi aktywnymi komparatorami (inhibitorami TNF-alfa), analizowane terapie porównano pośrednio przy użyciu metody Buchera, wykorzystując placebo jako wspólny komparator.

Do dnia 01.09.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio sekukinumab 150 mg podawany podskórnie z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2),
- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1),
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo (Mease 2000, Mease 2004),
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo (IMPACT, IMPACT 2),
- 8 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL).

W ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Niskie ryzyko błędu systematycznego w skali Cochrane dla wszystkich kluczowych domen (randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i badanych, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane, selektywne raportowanie) określono dla 3 badań: FUTURE 2, SPIRIT-P1 oraz GO-REVEAL. Przyjęto, że badania te cechuje niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego. Ze względu na niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen (oraz brak jakiegokolwiek domeny charakteryzującej się wysokim ryzykiem błędu systematycznego) w badaniach ADEPT, IMPACT oraz Mease 2000 przyjęto nieznaną poziom ogólnego ryzyka błędu systematycznego, co oznacza, że w badaniach tych może występować potencjalny błąd poddający w wątpliwość wyniki. W przypadku badań Mease 2004, Genovese 2007 oraz IMPACT 2 przyjęto wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego, oznaczające potencjalny poważny błąd osłabiający pewność wyników. W skali Jadad, przeważającą większość włączonych do przeglądu badań oceniono jako opracowania wysokiej jakości - 5 badań uzyskało 4 punkty w skali Jadad, a 3 badania - 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości - uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

Większość włączonych przeglądów systematycznych (Ungprasert 2016, Ramiro 2016 oraz Kingsley 2015) była umiarkowanej jakości - uzyskały ≥ 5 punktów w skali AMSTAR. Pozostałe dwa przeglądy (Shirley 2016, Lubrano 2016) były niskiej jakości - oceniono je na < 5 punktów w skali AMSTAR. Do obniżenia punktacji przyczynił się m.in. fakt braku oceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacyjnej, brak wykazanych źródeł finansowania oraz brak listy opracowań wykluczonych z opracowania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań, także w badaniu FUTURE 2, była odpowiedź ACR20 (wyjątek stanowi badanie Mease 2000, w którym pierwszorzędowym punktem końcowym był PsARC). Pozostałe analizowane punkty końcowe to odpowiedź ACR50, ACR70, PsARC, PASI75, PASI90, ustąpienie i zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palce kietbaskowate), ustąpienie i zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgnistych) oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, infekcje lub zakażenia. Analizowano także najczęściej występujące zdarzenia niepożądane. Wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych wyekstrahowano jedynie z badania FUTURE 2, w pozostałych badaniach część punktów była nieraportowana lub wyniki przedstawiono w sposób uniemożliwiający porównanie pośrednie z sekukinumabem (przede wszystkim punkty związane z *dactylitis* i *enthesitis*, ale także niektóre punkty z zakresu bezpieczeństwa). Nie ekstrahowano wyników z opracowań dotyczących technologii opcjonalnych dla punktów końcowych, które nie były oceniane w badaniu FUTURE 2.

6.1.1 Zestawienie wyników analizy skuteczności

Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższych tabelach. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

6.1.1.1 Sekukinumab vs placebo.

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2. Wyniki dla zmiennych ciągłych raportowano tylko w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg.

Istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do placebo stwierdzono w większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. Jedynie w przypadku punktów dotyczących ustąpienia *anthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgnistych) analizowanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (dla różnicy w zakresie ustąpienia *anthesitis*, wyrażonej jako iloraz szans i różnica ryzyka, oraz dla zmiany wyniku *anthesitis*). Brak parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy w zakresie komponenty psychicznej kwestionariusza SF36.

Tabela 185. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo - zmienne dychotomiczne.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) w p.p.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg					
ACR20	12-16	61/100 (61,0)	19/98 (19,4)	6,50 (3,42; 12,36)	41,61 (29;26; 53,97)
	24	51/100 (51,0)	15/98 (15,3)	5,76 (2,93; 11,32)	35,69 (23,58; 47,81)
ACR50	12-16	38/100 (38,0)	6/98 (6,1)	9,40 (3,75; 23,57)	31,88 (21,25; 42,51)
	24	35/100 (35,0)	7/98 (7,1)	7,00 (2,93; 16,74)	27,86 (17,21; 38,51)
ACR70	24	21/100 (21,0)	1/98 (1,0)	25,78 (3,39; 195,03)	19,98 (11,75; 28,21)
PsARC	24	62/100 (62,0)	29/98 (29,6)	3,88 (2,15; 7,02)	32,41 (19,29; 45,53)
PASI75	24	28/58 (48,3)	7/43 (16,3)	4,80 (1,84; 12,53)	32,00 (15,05; 48,94)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) w.p.p.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
PASI90	24	9/58 (32,8)	4/43 (9,3)	4,75 (1,48; 15,24)	23,46 (8,58; 38,33)
Ustąpienie dactylitis	24	6/32 (50,0)	4/27 (14,8)	5,75 (1,62; 20,43)	35,19 (13,28; 57,09)
Ustąpienie entezitis	24	27/64 (42,2)	14/65 (21,5)	2,66 (1,23; 5,75)	20,65 (4,96; 36,34)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa					
ACR20	12-16	43/63 (68,3)	13/63 (20,6)	8,27 (3,68; 18,56)	47,62 (32,39; 62,85)
	24	40/63 (63,5)	10/63 (15,9)	9,22 (3,95; 21,53)	47,62 (32,69; 62,54)
ACR50	24	28/63 (44,4)	4/63 (6,3)	11,80 (3,82; 36,46)	38,10 (24,43; 51,76)
ACR70	24	17/63 (27,0)	1/63 (1,6%)	22,9 (2,94; 178,44)	25,40 (14,01; 36,78)
PASI75	24	20/36 (55,6)	6/31 (19,4)	5,21 (1,72; 15,76)	36,20 (14,83; 57,58)
PASI90	24	14/36 (38,9)	3/31 (9,7)	5,94 (1,51; 23,29)	29,21 (10,19; 48,24)
Ustąpienie dactylitis	24	12/21 (57,1)	3/17 (17,6)	5,22 (1,36; 28,37)	39,50 (11,63; 67,36)
Ustąpienie entezitis	24	17/37 (45,9)	12/42 (28,6)	2,13 (0,84; 5,39)	17,37 (-3,71; 38,46)

Tabela 186. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab średnia (SD)	Placebo średnia (SD)	Sekukinumab vs placebo
dactylitis	16	3,1 (4,5)	-0,6 (2,4)	-2,50 (-4,30; -0,70)
entezitis	16	1,5 (2,0)	-0,9 (2,1)	-0,60 (-1,31; 0,11)
DAS28-CRF	24	-1,58 (1,1)	-0,96 (1,48)	-0,62 (-0,98; -0,26)
HAQ-DI	24	-0,48 (0,50)	-0,31 (0,59)	-0,17 (-0,32; -0,02)
SF36-PCS	24	6,39 (7,30)	1,95 (9,60)	4,44 (2,06; 6,82)
SF36-MCS**	24	6,07	3,69	2,38

*Wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku; **brak parametrów statystycznych dla SF-36 MCS, umożliwiających obliczenie istotności statystycznej różnic. Podane wyniki mają jedynie wartość orientacyjną.

6.1.1.2 Sekukinumab vs a dalimumab

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast skuteczność adalimumabu w porównaniu z placebo oceniano w trzech randomizowanych badaniach - ADEPT, SPIRIT-P1 i Genovese 2007. Wyniki uzyskane dla większości punktów końcowych w badaniach oceniających adalimumab w stosunku placebo metaanalizowano:

- ACR20 w 12.-16. tygodniu: heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 > 50\%$;
- ACR20 w 24. tygodniu: heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 > 50\%$;
- ACR50 w 12.-16. tygodniu: heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$;
- ACR50 w 24. tygodniu: heterogeniczność dla miary OR $I^2 > 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 < 50\%$;
- ACR70 w 24. tygodniu: heterogeniczność dla miary OR $I^2 > 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 < 50\%$;
- PASI75 w 24. tygodniu: heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 > 50\%$;
- PASI90 w 24. tygodniu: heterogeniczność dla miary OR $I^2 > 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 < 50\%$;
- HAQ-DI w 24. tygodniu: $I^2 < 50\%$;
- SF36-PCS w 24. tygodniu: $I^2 > 50\%$.

Pozostałe wyniki otrzymano na bazie tylko jednego badania (PsARC: ADEPT; ustąpienie i zmiana wyniku *enthesitis*, DAS28-CRP: SPIRIT-P1). Wyniki z badania Genovese 2007 wykorzystano jedynie w przypadku oceny w 12-16. tygodniu zmiennych dychotomicznych (ACR20 i ACR50), wyniki pozostałych punktów końcowych obliczono na podstawie wartości z badań ADEPT i SPIRIT-P1.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD), a także dla zmiennych ciągłych.

Należy zauważyć, że wśród pacjentów z BSA $> 3\%$ (kwalifikujących się do oceny PASI) przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tuszczycą (PASI > 10), którzy zgodnie z zapisami ChPL dotyczącymi dawkowania w umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej tuszczycy z ŁZS, powinni otrzymywać dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na korzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano również pod względem zmiany wyniku *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgniastych).

Tabela 187. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	6,50 (3,42; 12,36)	4,07 (1,73; 9,58)	1,60 (0,55; 4,66)
	24	5,76 (2,93; 11,32)	4,90 (2,04; 11,73)	1,18 (0,39; 3,55)
ACR50	12-16	9,40 (3,75; 23,57)	12,09 (6,46; 22,61)	0,78 (0,26; 2,36)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	5,82 (2,15; 15,76)	1,20 (0,32; 4,52)
ACR70	24	5,78 (3,39; 195,93)	10,65 (2,54; 44,61)	2,42 (0,20; 29,01)
PsARC	24	3,88 (2,15; 7,02)	5,12 (3,14; 8,37)	0,76 (0,35; 1,63)
PASI75	24	4,80 (1,84; 12,53)	26,99 (2,61; 279,05)	0,18 (0,01; 2,22)
PASI90	24	4,75 (1,48; 15,24)	22,55 (1,84; 276,21)	0,21 (0,01; 3,34)
Ustąpienie w łZS	24	2,66 (1,23; 5,75)	1,98 (0,83; 4,70)	1,34 (0,42; 4,29)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa				
ACR20	12-16	8,27 (3,68; 18,56)	4,07 (1,73; 9,58)	2,03 (0,63; 6,60)
	24	9,22 (3,95; 21,57)	4,90 (2,04; 11,73)	1,88 (0,56; 6,36)
ACR50	24	11,80 (3,82; 36,46)	5,82 (2,15; 15,76)	2,03 (0,45; 9,13)
ACR70	24	22,91 (2,94; 178,44)	10,65 (2,54; 44,61)	2,15 (0,18; 26,30)
PASI75	24	5,21 (1,72; 15,76)	26,99 (2,61; 279,05)	0,19 (0,01; 2,56)
PASI90	24	5,94 (1,51; 23,29)	22,55 (1,84; 276,21)	0,26 (0,02; 4,58)
Ustąpienie w łZS	24	2,13 (0,84; 5,39)	1,98 (0,83; 4,70)	1,08 (0,30; 3,83)

Tabela 188. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	41,61 (29,26; 53,97)	30 (13; 46)	11,61 (-9,00; 32,22)
	24	35,69 (23,58; 47,81)	35 (21; 50)	0,69 (-18,21; 19,59)
ACR50	12-16	31,88 (21,25; 42,51)	28 (23; 34)	3,88 (-8,09; 15,85)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	29 (22; 36)	-1,14 (-13,88; 11,60)
ACR70	24	19,98 (11,75; 28,21)	21 (16,00; 27)	-1,02 (-10,92; 8,88)
PsARC	24	24,1 (19,29; 45,53)	37,43 (27,29; 47,56)	-5,02 (-21,60; 11,56)
PASI75	24	32,00 (15,05; 48,94)	51 (38; 65)	-19,00 (-40,67; 2,67)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
PASI90	24	23,46 [8,58; 38,33]	36 [28; 45]	12,54 [-29,67; 4,59]
Ustąpienie entezitis	24	20,65 [4,96; 36,34]	12,84 [-3,11; 28,80]	7,81 [-14,57; 30,19]
Podgrupa pacjentów nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	47,62 [32,39; 62,85]	30 [1,3; 46]	17,62 [-4,83; 40,07]
	24	47,62 [32,69; 62,54]	35 [21; 50]	12,62 [-8,19; 33,43]
ACR50	24	38,10 [24,43; 51,76]	29 [22; 36]	9,10 [-6,25; 24,45]
ACR70	24	25,40 [14,01; 36,78]	21 [16,00; 27]	4,40 [-8,24; 17,04]
PASI75	24	36,20 [14,83; 57,58]	51 [38; 65]	14,80 [-40,08; 10,48]
PASI90	24	29,21 [10,19; 48,24]	36 [28; 45]	6,79 [-27,63; 14,05]
Ustąpienie entezitis	24	17,37 [-3,71; 38,46]	12,84 [-3,11; 28,80]	4,53 [-21,91; 30,97]

Tabela 189 Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
entezitis	12-16	-2,50 [-4,30; -0,70]	0,00 [-0,67; 0,67]	-2,50 [-4,42; -0,58]
DAS28-CRP	24	-0,62 [-0,98; -0,26]	-0,90 [-1,25; -0,55]	0,28 [-0,22; 0,78]
HAQ-DI	24	0,17 [-0,32; -0,02]	-0,26 [-0,34; -0,18]	0,09 [-0,08; 0,26]
SF36-PCS	24	4,44 [2,06; 6,82]	5,96 [2,04; 9,88]	-1,52 [-6,11; 3,07]

*Wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

6.1.1.3 Sekukinumab vs etanercept

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu łZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch randomizowanych badaniach - Mease 2000 i Mease 2004. Wyniki uzyskane dla punktów końcowych ACR20 i ACR50 w badaniach oceniających etanercept w stosunku do placebo metaanalizowano (heterogeniczność dla punktu ACR20 dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$; heterogeniczność dla punktu ACR50 dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$). Pozostałe wyniki otrzymano na bazie tylko jednego badania [Mease 2004].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów

nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD), a także dla zmiennych ciągłych.

Spośród zmiennych dychotomicznych, w zakresie punktu ACR70 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sekukinumabu dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano pod względem zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI. Warto zwrócić uwagę, iż w przypadku tego punktu końcowego brak jest wyników dla podgrupy pacjentów przyjmujących sekukinumab 150 mg, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (do świadczenia związane z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne mogły mieć wpływ na wyniki w zakresie punktów raportowanych przez pacjenta, takich jak jakość życia czy stan zdrowia). Wyniki dla całej populacji przyjmującej dawkę 150 mg mogą być zmienione przez obecność 37% pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Należy zauważyć, że wśród pacjentów z BSA > 3% (kwalifikujących się do oceny PASI) przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI > 10), którzy zgodnie z zapisami ChPL dotyczącymi dawkowania w umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS, powinni otrzymywać dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Tabela 190 Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept - zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	6,50 (3,42; 12,36)	9,45 (5,23; 17,08)	0,69 (0,29; 1,65)
	24	5,76 (2,93; 11,32)	4,83 (2,61; 8,92)	1,19 (0,48; 2,97)
ACR50	12-16	9,40 (3,75; 23,57)	18,00 (6,91; 46,86)	0,52 (0,14; 1,97)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	9,86 (4,16; 23,38)	0,71 (0,21; 2,42)
ACR70	24	25,78 (3,39; 195,93)	3,70 (0,99; 13,86)	6,97 (0,62; 78,35)
PsARC	24	3,88 (2,15; 7,02)	7,89 (4,22; 14,73)	0,49 (0,21; 1,16)
PASI75	24	4,80 (1,84; 12,53)	8,82 (1,93; 40,42)	0,54 (0,09; 3,29)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	8,27 (3,68; 18,56)	9,45 (5,23; 17,08)	0,88 (0,32; 2,38)
	24	9,22 (3,95; 21,53)	4,83 (2,61; 8,92)	1,91 (0,67; 5,44)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
ACR50	24	11,80 [3,82; 36,46]	9,86 [4,16; 23,38]	1,20 [0,29; 4,95]
ACR70	24	2,91 [2,94; 178,44]	3,70 [0,99; 13,86]	6,19 [0,54; 71,07]
PASI75	24	5,21 [1,72; 15,76]	8,82 [1,93; 40,42]	0,59 [0,09; 3,88]

Tabela 191. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept - zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	41,61 [29,26; 53,9]	48 [37; 58]	-6,39 [-22,60; 9,82]
	24	35,69 [23,58; 47,81]	35,28 [22,83; 47,74]	-0,41 [-16,97; 17,79]
ACR50	12-16	31,88 [21,25; 42,51]	37 [28; 46]	-5,12 [-19,05; 8,81]
	24	27,86 [17,21; 38,51]	34,85 [24,10; 45,60]	-6,99 [-22,12; 8,14]
ACR70	24	19,98 [11,75; 28,21]	7,02 [0,36; 13,67]	12,96 [2,38; 23,54]
PsARC	24	22,41 [19,29; 45,53]	47,22 [35,18; 59,26]	-14,81 [-32,62; 3,00]
PASI75	24	32,00 [15,05; 48,94]	19,50 [8,48; 30,53]	12,50 [-7,72; 32,72]
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	47,62 [32,39; 62,85]	48 [37; 58]	-0,38 [-18,88; 18,12]
	24	47,62 [32,69; 62,54]	35,28 [22,83; 47,74]	12,34 [-7,10; 31,78]
ACR50	24	38,10 [24,43; 51,76]	34,85 [24,10; 45,60]	3,25 [-14,14; 20,64]
ACR70	24	25,40 [14,01; 36,78]	7,02 [0,36; 13,67]	18,38 [5,19; 31,57]
PASI75	24	36,20 [14,83; 57,58]	19,50 [8,48; 30,53]	16,70 [-7,35; 40,75]

Tabela 192. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
BAQ-DL	24	-0,17 [-0,32; -0,02]	-0,53 [-0,70; -0,36]	0,36 [0,13; 0,59]
SF36-PCS	24	4,44 [2,06; 6,82]	8,60 [3,60; 13,60]	-4,16 [-9,70; 1,38]

*Wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

6.1.1.4 Sekukinumab vs infliksymab

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch randomizowanych badaniach - IMPACT i IMPACT 2. Wyniki uzyskane dla punktów końcowych ACR20 i ACR50 w badaniach oceniających infliksymab w stosunku placebo metaanalizowano (heterogeniczność dla punktu ACR20 dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$; heterogeniczność dla punktu ACR50 dla miary OR: $I^2 < 50\%$, dla RD: $I^2 > 50\%$). Pozostałe wyniki otrzymano na bazie tylko jednego badania (IMPACT 2).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD), a także dla zmiennych ciągłych.

Spośród zmiennych dychotomicznych, jedynie w zakresie punktów dotyczących tuszczycy zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu. Istotną statystyczną osiągnięty różnicę w zakresie wartości PASI75 i PASI90 w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz PASI75 w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka istotne statystycznie różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Należy zauważyć, że wśród pacjentów z BSA > 3% (kwalifikujących się do oceny PASI) przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tuszczycą (PASI > 10), którzy zgodnie z zapisami ChPL dotyczącymi dawkowania w umiarkowanej lub ciężkiej tuszczycy współistniejącej z ŁZS, powinni otrzymywać dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano również pod względem zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI. Warto zwrócić uwagę, iż w przypadku tego punktu końcowego brak jest wyników dla podgrupy pacjentów przyjmujących sekukinumab 150 mg, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (doświadczenia związane z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne mogły mieć wpływ na wyniki w zakresie punktów raportowanych przez pacjenta, takich jak jakoś życia czy stan zdrowia). Wyniki dla całej populacji przyjmującej dawkę 150 mg mogą być zaburzone przez obecność 37% pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 193. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab - zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	6,50 (3,42; 12,36)	9,97 (5,54; 17,95)	0,65 (0,27; 1,56)
	24	5,76 (2,93; 11,32)	6,16 (3,17; 11,97)	0,94 (0,36; 2,41)
ACR50	12-16	7,40 (3,75; 23,57)	24,70 (8,25; 73,88)	0,38 (0,09; 1,59)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	16,68 (5,68; 48,95)	0,42 (0,11; 1,68)
ACR70	24	25,78 (3,39; 195,93)	18,12 (4,18; 78,66)	1,42 (0,12; 17,39)
PsARC	24	3,88 (2,15; 7,02)	4,96 (2,72; 9,03)	0,78 (0,34; 1,82)
PASI75	24	4,80 (1,84; 12,53)	130,30 (17,29; 982,05)	0,04 (0,00; 0,34)
PASI90	24	4,75 (1,48; 15,24)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,04 (0,00; 0,90)
Podgrupa pacjentów włączonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	8,27 (3,68; 18,56)	9,97 (5,54; 17,95)	0,83 (0,31; 2,25)
	24	9,22 (3,95; 21,53)	6,16 (3,17; 11,97)	1,50 (0,51; 4,39)
ACR50	24	11,80 (3,82; 36,46)	16,68 (5,68; 48,95)	0,71 (0,15; 3,36)
ACR70	24	22,91 (2,94; 178,44)	18,12 (4,18; 78,66)	1,26 (0,10; 15,77)
PASI75	24	5,21 (1,72; 15,76)	130,30 (17,29; 982,05)	0,04 (0,00; 0,40)
PASI90	24	5,94 (1,51; 23,29)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,05 (0,00; 1,23)

Tabela 194. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab - zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	41,61 (29,26; 53,97)	45 (36; 55)	-3,39 (-18,98; 12,20)
	24	35,69 (23,58; 47,81)	38,00 (25,87; 50,13)	2,31 (-19,45; 14,83)
ACR50	12-16	31,88 (21,25; 42,51)	37 (22; 53)	-5,12 (-23,91; 13,67)
ACR70	24	27,86 (17,21; 38,51)	37,00 (26,62; 47,38)	-9,14 (-24,01; 5,73)
PsARC	24	12,41 (19,29; 45,53)	38,00 (25,18; 50,82)	-5,59 (-23,93; 12,75)
PASI75	24	22,00 (15,05; 48,94)	59,09 (48,33; 69,86)	-27,09 (-47,17; -7,01)
PASI90	24	23,46 (8,58; 38,33)	38,55 (28,02; 49,09)	-15,09 (-33,32; 3,14)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego* (RD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD; 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	Sekukinumab vs inflixymab
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	47,62 (32,39; 62,85)	45 (36; 55)	2,62 (-15,33; 20,57)
	24	47,62 (32,69; 62,54)	38,00 (25,87; 50,13)	9,62 (-9,61; 28,85)
ACR50	24	38,10 (24,43; 51,76)	37,00 (26,62; 47,38)	1,10 (-16,06; 18,26)
ACR70	24	25,40 (14,01; 36,78)	25,00 (15,88; 34,12)	0,40 (-14,19; 14,99)
PASI75	24	36,20 (14,83; 57,58)	59,09 (48,33; 69,86)	-22,89 (-46,82; 1,04)
PASI90	24	29,21 (10,19; 48,24)	38,55 (28,02; 49,09)	-9,34 (-31,09; 12,41)

Tabela 195. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs inflixymab - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego* w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	Sekukinumab vs inflixymab
HAQ-DI	24	0,17 (-0,32; 1,02)	-0,72 (-0,96; -0,48)	0,55 (0,27; 0,83)
SF36-PCS	24	4,44 (2,06; 6,82)	6,40 (3,90; 8,90)	-1,96 (-5,41; 1,49)

*Wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

6.1.1.5 Sekukinumab vs golimumab

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu łZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, skuteczność golimumabu w porównaniu z placebo oceniano w jednym randomizowanym badaniu - GO-REVEAL.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i golimumabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Spośród zmiennych dychotomicznych, jedynie w zakresie punktów dotyczących tuszczycy zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu. Istotność statystyczną osiągnęły różnice wyrażone PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka, istotne statystyczne różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Należy zauważyć, że wśród pacjentów z BSA >3% (kwalifikujących się do oceny PASI) przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną

i ciężką łuszczycą (PASI>10), którzy zgodnie z zapisami ChPL dotyczącymi dawkowania w umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS, powinni otrzymywać dawkę sekukinumabu 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano również pod względem zmiany stopnia aktywności choroby mierzonej przy użyciu DAS28-CRP. Warto zwrócić uwagę, iż w przypadku tego punktu końcowego brak jest wyników dla podgrupy pacjentów przyjmujących sekukinumab 150 mg, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Wyniki dla całej populacji przyjmującej dawkę 150 mg mogą być zaburzone przez obecność 37% pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 196. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	6,50 (3,42; 12,36)	10,02 (4,85; 20,71)	0,65 (0,25; 1,71)
	24	5,76 (2,93; 11,32)	7,68 (4,02; 14,66)	0,75 (0,29; 1,91)
ACR50	12-16	7,40 (3,75; 23,57)	45,23 (6,11; 334,57)	0,21 (0,02; 1,88)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	12,54 (4,36; 36,08)	0,56 (0,14; 2,20)
ACR70	24	25,78 (3,39; 195,93)	25,41 (3,40; 190,15)	1,01 (0,06; 17,66)
PsARC	24	3,88 (2,15; 7,02)	5,62 (3,28; 9,62)	0,69 (0,31; 1,54)
PASI75	24	4,80 (1,84; 12,53)	91,20 (1,220; 681,95)	0,05 (0,01; 0,49)
PASI90	24	4,75 (1,48; 15,24)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,07 (0,00; 1,41)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	8,27 (3,68; 18,56)	10,02 (4,85; 20,71)	0,83 (0,28; 2,45)
	24	9,22 (3,95; 21,53)	7,68 (4,02; 14,66)	1,20 (0,41; 3,49)
ACR50	24	11,80 (3,82; 36,46)	12,54 (4,36; 36,08)	0,94 (0,20; 4,41)
ACR70	24	22,91 (2,94; 178,44)	25,41 (3,40; 190,15)	0,90 (0,05; 15,97)
PASI75	24	5,21 (1,72; 15,76)	91,20 (1,220; 681,95)	0,06 (0,01; 0,57)
PASI90	24	5,94 (1,51; 23,29)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,08 (0,00; 1,91)

Tabela 197. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg]	Wynik porównania bezpośredniego (RD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD; 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	41,61 (29,26; 53,97)	40,47 (30,81; 50,12)	1,14 [-14,54; 16,82]
	24	35,69 (23,58; 47,81)	39,67 (29,54; 49,79)	-3,98 [-19,77; 11,81]
ACR50	12-16	31,88 (21,25; 42,51)	27,88 (20,34; 35,43)	4,00 [-9,04; 17,04]
	24	27,86 (17,21; 38,51)	27,97 (19,70; 36,24)	-0,11 [-13,59; 13,37]
ACR70	24	19,98 (11,75; 28,21)	17,61 (11,08; 24,14)	2,37 [-8,14; 12,88]
PsARC	24	22,41 (19,29; 45,53)	40,66 (29,45; 51,87)	-18,25 [-25,51; 9,01]
PASI75	24	32,00 (15,05; 48,94)	54,51 (44,51; 64,51)	-22,51 [-42,19; -2,83]
PASI90	24	23,46 (8,58; 38,33)	32,35 (23,12; 41,59)	-8,89 [-26,40; 8,62]
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	47,62 (32,39; 62,85)	40,47 (30,81; 50,12)	7,15 [-10,88; 25,18]
	24	47,62 (32,69; 62,54)	39,67 (29,54; 49,79)	7,95 [-10,09; 25,99]
ACR50	24	38,10 (24,43; 51,76)	27,97 (19,70; 36,24)	10,13 [-5,84; 26,10]
ACR70	24	25,40 (14,01; 36,78)	17,61 (11,08; 24,14)	7,79 [-5,33; 20,91]
PASI75	24	36,20 (14,83; 57,58)	54,51 (44,51; 64,51)	-18,31 [-41,91; 5,29]
PASI90	24	29,21 (10,19; 48,24)	32,35 (23,12; 41,59)	-3,14 [-24,29; 18,01]

Tabela 198. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
HAQ-DI	24	-0,17 (-0,32; -0,02)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,17 (-0,03; 0,37)
SF36-PCS	24	4,44 (2,06; 6,82)	6,75 (4,56; 8,94)	-2,31 [-5,54; 0,92]
DAS28-CRP	24	0,61 (-0,98; 1,26)	-1,31 (-1,59; -1,03)	0,69 (0,23; 1,15)

*Wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

6.1.2 Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższych tabelach. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

6.1.2.1 Sekukinumab vs placebo

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i placebo, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jaki poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 199. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs placebo.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR, 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD, 95%CI) w p.p.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
AE ogółem	16	57/100 (57,0)	57/98 (58,2)	0,95 (0,54; 1,68)	1,16 (-14,93; 12,60)
Poważne AE	16	1/100 (1,0)	2/98 (2,0)	0,48 (0,04; 5,44)	-1,04 (-4,45; 2,37)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16	0/100 (0,0)	3/98 (3,1)	0,14 (0,01; 2,66)	-3,06 (-6,95; 0,83)
Infekcje lub zakażenia	16	30/100 (30,0)	30/98 (30,6)	0,97 (0,53; 1,78)	-0,61 (-13,42; 12,19)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane					
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	8/100 (8,0)	7/98 (7,1)	1,13 (0,39; 3,25)	0,86 (-6,51; 8,22)
Zapalenie nosogardzieli	16	4/100 (4,0)	8/98 (8,2)	0,47 (0,14; 1,61)	-4,16 (-10,81; 2,48)
Biegunka	16	2/100 (2,0)	3/98 (3,1)	0,65 (0,11; 3,95)	-1,06 (-5,44; 3,32)
Ból głowy	16	4/100 (4,0)	4/98 (4,1)	0,98 (0,24; 4,03)	-0,08 (-5,57; 5,40)
Nudności	16	4/100 (4,0)	4/98 (4,1)	0,98 (0,24; 4,03)	-0,08 (-5,57; 5,40)
Zapalenie zatok	16	2/100 (2,0)	1/98 (1,0)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 (-2,41; 4,37)
Łuszczyca i artropatie	16	3/100 (3,0)	2/98 (2,0)	1,48 (0,24; 9,08)	0,96 (-3,40; 5,32)
Zakażenie dróg moczowych	16	4/100 (4,0)	4/98 (4,1)	0,98 (0,24; 4,03)	-0,08 (-5,57; 5,40)
Krwimocz	16	3/100 (3,0)	1/98 (1,0)	3,00 (0,31; 29,35)	1,98 (-1,91; 5,87)
Wymioty	16	2/100 (2,0)	1/98 (1,0)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 (-2,41; 4,37)

6.1.2.2 Sekukinumab vs adalimumab

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast bezpieczeństwo adalimumabu w porównaniu z placebo oceniano w trzech randomizowanych badaniach - ADEPT, SPIRIT-P1 i Genovese 2007. Wyniki uzyskane dla większości punktów końcowych w badaniach oceniających adalimumab w stosunku placebo metaanalizowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AE ogółem): heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 > 50\%$;
- poważne zdarzenia niepożądane (poważne AE): heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (przerwanie leczenia z powodu AE): heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$;
- infekcje lub zakażenia: heterogeniczność dla miary OR $I^2 < 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 > 50\%$;
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - o infekcje górnych dróg oddechowych: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$;
 - o zapalenie nosogardzieli: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$;
 - o biegunka: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$;
 - o ból głowy: heterogeniczność dla miary OR $I^2 < 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 > 50\%$;
 - o łuszczycowe artropatie: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 > 50\%$.

Nie odnotowano zdarzeń w zakresie zapalenia nosogardzieli w badaniu Genovese 2007. Pozostałe metaanalizowane punkty końcowe wystąpiły we wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie. Nudności, zapalenie zatok i zakażenie dróg moczowych raportowano jedynie w badaniach FUTURE 2 i SPIRIT-P1.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 200 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab - miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg]	Wynik porównania bezpośredniego (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
		Sekukinumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Sekukinumab vs adalimumab
AE ogółem	12-16-24	0,95 [0,54; 1,68]	0,89 [0,34; 2,36]	1,07 [0,35; 3,28]
Powazne AE	12-16-24	0,48 [0,04; 5,44]	1,05 [0,45; 2,46]	0,46 [0,03; 6,15]
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	0,14 [0,01; 2,66]	1,05 [0,4; 2,68]	0,13 [0,01; 2,54]
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	0,97 [0,53; 1,78]	1,02 [0,73; 1,43]	0,95 [0,48; 1,90]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	1,13 [0,39; 3,25]	0,92 [0,55; 1,54]	1,23 [0,38; 3,99]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,47 [0,14; 1,61]	1,19 [0,63; 2,24]	0,39 [0,10; 1,56]
Biegunka	12-16-24	0,65 [0,11; 3,95]	0,48 [0,19; 1,18]	1,35 [0,18; 10,11]
Ból głowy	12-16-24	0,98 [0,24; 4,03]	0,70 [0,33; 1,46]	1,40 [0,28; 6,90]
Wzdęcia	16-24	0,98 [0,24; 4,03]	2,14 [0,38; 11,97]	0,46 [0,05; 4,25]
Zapalenie zatok	16-24	1,98 [0,18; 22,19]	0,69 [0,11; 4,24]	2,87 [0,14; 58,88]
Łuszczycowe artropatie	12-16-24	1,48 [0,24; 9,08]	0,53 [0,12; 2,38]	2,79 [0,27; 29,33]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,98 [0,24; 4,03]	2,14 [0,38; 11,97]	0,46 [0,05; 4,25]

Tabela 201 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab - miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg]	Wynik porównania bezpośredniego (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
		Sekukinumab vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Sekukinumab vs adalimumab
AE ogółem	12-16-24	1,16 [-14,93; 12,60]	2 [-23; 18]	0,84 [-23,85; 25,53]
Powazne AE	12-16-24	-1,04 [-4,45; 2,37]	0 [-3; 3]	-1,04 [-5,58; 3,50]
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	-3,06 [-6,95; 0,83]	0 [-3; 3]	-3,06 [-7,97; 1,85]
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	-0,61 [-13,47; 12,19]	-2 [-12; 9]	1,39 [-15,17; 17,95]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,86 [-6,51; 8,22]	-1 [-6; 4]	1,86 [-7,04; 10,76]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-4,16 [-10,81; 2,48]	1 [-3; 6]	5,16 [-13,19; 2,87]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego* (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Biegunka	12-16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	-2 [-5; -0]	0,94 [-4,10; 5,98]
Ból głowy	12;16-24	0,08 [-5,57; 5,40]	-2 [-7; 4]	1,92 [-5,85; 9,69]
Nudności	1-16-24	-0,08 [-5,57; 5,40]	2,07 [-2,53; 6,68]	-2,15 [-9,31; 5,01]
Zapalenie zatok	1-16-24	0,98 [-2,41; 4,37]	-0,85 [-5,02; 3,32]	1,83 [-3,54; 7,70]
Łuszczycowy artropatie	12-16-24	0,96 [-3,40; 5,32]	-3 [-11; 4]	3,96 [-4,72; 12,64]
Zakażenie dróg moczowych	1-16-24	-0,08 [-5,57; 5,40]	2,07 [-2,53; 6,68]	-2,15 [-9,31; 5,01]

6.1.2.3 Sekukinumab vs etanercept

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch randomizowanych badaniach - Mease 2000 i Mease 2004. Wyniki uzyskane dla większości punktów końcowych w badaniach oceniających etanercept w stosunku do placebo metaanalizowano:

- poważne zdarzenia niepożądane (poważne AE): heterogeniczność dla miar OR i RD; $I^2 < 50\%$;
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - o infekcje górnych dróg oddechowych: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$;
 - o ból głowy: heterogeniczność dla miar OR i RD $I^2 < 50\%$;
 - o zapalenie zatok: heterogeniczność dla miary OR $I^2 < 50\%$, heterogeniczność dla miary RD $I^2 < 50\%$

Wyniki dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i zakażenia dróg moczowych analizowano na bazie tylko jednego badania (Mease 2004).

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 202 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept - miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR, 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR, 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Powazne AE	12-16-24	0,48 [0,04; 5,44]	0,83 [0,23; 2,96]	0,58 [0,04; 9,22]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,14 [0,01; 2,66]	1,03 [0,06; 16,69]	0,14 [0,00; 7,16]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	1,13 [0,39; 3,25]	1,08 [0,60; 1,93]	1,05 [0,31; 3,51]
Ból głowy	12-16-24	0,98 [0,24; 4,03]	1,59 [0,62; 4,03]	0,62 [0,11; 3,35]
Zapalenie zatok	12-16-24	1,98 [0,18; 22,19]	0,91 [0,36; 2,33]	2,18 [0,16; 28,77]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,98 [0,24; 4,03]	1,03 [0,32; 3,31]	0,95 [0,15; 5,94]

Tabela 203 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept - miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Powazne AE	12-16-24	-0,04 [-4,45; 2,37]	1 [-5; 4]	-0,04 [-5,69; 5,61]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-3,06 [-6,95; 0,83]	-0,03 [-2,66; 2,72]	-3,09 [-7,82; 1,64]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,86 [-6,51; 8,22]	1 [-9; 11]	-0,14 [-12,56; 12,28]
Ból głowy	12-16-24	-0,08 [-5,57; 5,40]	3 [-3; 10]	-3,08 [-11,59; 5,43]
Zapalenie zatok	12-16-24	0,98 [-2,41; 4,37]	1 [-7; 6]	1,98 [-5,35; 9,31]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	-0,08 [-5,57; 5,40]	-0,17 [-6,26; 6,60]	-0,25 [-8,70; 8,20]

6.1.2.4 Sekukinumab vs infliksymab

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, natomiast bezpieczeństwo infliksymabu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch randomizowanych badaniach - IMPACT i IMPACT 2. W badaniu IMPACT 2 dostępne dane ograniczają się do odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i tylko dla tego

punktu końcowego przeprowadzono metaanalizę (heterogeniczność dla miar OR i RD: $I^2 < 50\%$). Pozostałe wyniki analizowano na bazie tylko jednego badania (IMPACT).

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych, dla efektów wyrażonych zarówno jako ilorzaz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD). Jedyny wyjątek stanowi przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla efektu wyrażonego poprzez różnicę ryzyka; w tym wypadku zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sekukinumabu.

Tabela 204. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab - miara efektu: ilorzaz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
AE ogółem	16	0,95 (0,54; 1,68)	1,48 (0,64; 3,43)	0,64 (0,23; 1,77)
Poważne AE	16	0,48 (0,04; 5,44)	0,98 (0,06; 16,11)	0,49 (0,01; 20,25)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,14 (0,01; 2,66)	2,38 (0,60; 9,39)	0,06 (0,00; 1,32)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	1,13 (0,39; 3,25)	0,18 (0,02; 1,60)	6,28 (0,55; 71,60)
Ból głowy	16	0,98 (0,24; 4,03)	1,33 (0,28; 6,28)	0,74 (0,09; 6,01)

Tabela 205. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab - miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
AE ogółem	16	-1,16 (-14,93; 12,60)	8,37 (-9,44; 26,19)	-9,53 (-32,04; 2,98)
Poważne AE	16	-1,04 (-4,45; 2,37)	-0,04 (-5,37; 5,29)	-1,00 (-7,33; 5,33)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-3,06 (-6,95; 0,83)	3 (-1; 7)	-6,06 (-11,64; -0,48)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	0,86 (-6,51; 8,22)	-7,88 (-16,86; 1,09)	-8,74 (-2,87; 20,35)
Ból głowy	16	-0,08 (-5,57; 5,40)	1,81 (-7,89; 11,51)	-1,89 (-13,03; 9,25)

6.1.2.5 Sekukinumab vs golimumab

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2, bezpieczeństwo golimumabu w porównaniu z placebo oceniano w jednym randomizowanym badaniu - GO-REVEAL.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i golimumabem, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jaki poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 206. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab - miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI) ^a		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
AE ogółem	16-24	0,95 (0,54; 1,68)	1,45 (0,87; 2,41)	0,66 (0,31; 1,40)
Powazne AE	16-24	0,48 (0,04; 5,44)	0,32 (0,08; 1,26)	1,50 (0,09; 25,08)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,14 (0,01; 2,66)	0,30 (0,06; 1,58)	0,47 (0,02; 11,86)
Infekcje lub zakażenia	16-24	0,97 (0,53; 1,78)	1,56 (0,90; 2,71)	0,62 (0,27; 1,41)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	1,13 (0,39; 3,25)	2,00 (0,80; 4,99)	0,57 (0,14; 2,29)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,47 (0,14; 1,61)	1,59 (0,53; 4,78)	0,30 (0,06; 1,53)
Biegunka	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	0,97 (0,25; 3,68)	0,67 (0,07; 6,29)
Ból głowy	16-24	1,98 (0,24; 1,03)	0,66 (0,23; 1,88)	1,48 (0,26; 8,62)
Nudności	16-24	0,98 (0,24; 4,03)	0,61 (0,16; 2,32)	1,61 (0,23; 11,22)

Tabela 207. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab - miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
AE ogółem	16-24	1,16 (-14,93; 12,60)	8,52 (-3,29; 20,33)	-9,68 (-27,82; 8,46)
Powazne AE	16-24	-1,04 (-4,45; 2,37)	-4,14 (-9,14; 0,87)	3,10 (-2,96; 9,16)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	3,06 (-6,95; 0,83)	-3,05 (-7,29; 1,18)	-0,01 (-5,76; 5,74)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego* (RD, 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD, 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Goimumab vs placebo	Sekukinumab vs goimumab
Infekcje lub reakcje	16-24	-0,61 [-13,42; 12,19]	8,98 [-1,97; 19,93]	-9,59 [-26,44; 7,26]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	0,86 [-6,51; 8,22]	5,45 [-1,39; 12,29]	-4,59 [-14,64; 5,46]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-4,16 [-10,81; 2,48]	2,42 [-3,16; 8,01]	-6,58 [-15,26; 2,10]
Biegunka	16-24	1,06 [-5,44; 3,32]	-0,12 [-4,62; 4,39]	-0,94 [-7,22; 5,34]
Ból głowy	16-24	-0,08 [-5,57; 5,40]	-2,29 [-8,15; 3,58]	2,21 [-5,82; 10,24]
Nudności	16-24	0,08 [-5,57; 5,40]	-1,69 [-6,31; 2,94]	1,61 [-5,56; 8,78]

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy, należy przede wszystkim wymienić:

- brak możliwości przygotowania strategii wyszukiwania, w której ujęte zostałyby wskazanie, populacja i dawkowanie w sposób odpowiadający tym zdefiniowanym we wnioskowanym programie lekowym; poszczególne ograniczenia zdefiniowane w programie lekowym starano się zweryfikować na etapie przeglądu abstraktów lub pełnych tekstów publikacji, należy jednak mieć na uwadze, że badania kliniczne wykonywane są zazwyczaj przy mniej restrykcyjnych kryteriach niż te zdefiniowane w programie lekowym;
- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego sekukinumabu z aktywnymi komparatorami (inhibitorami TNF-alfa refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu) i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością;
- niewielką liczbę badań, w których porównano sekukinumab z placebo w analizowanym wskazaniu - zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące sekukinumabu w analizowanym wskazaniu, które byłoby zgodne z założonymi kryteriami włączenia i wykluczenia; inne badania zidentyfikowane w procesie przeglądu systematycznego zostały odrzucone głównie ze względu na sposób podania niezgodny z rejestracją; Zidentyfikowane badanie cechuje niskie ryzyko błędów systematycznego;
- w przypadku analizy podgrupy ograniczeniem jest potencjalny brak dostatecznie dużej populacji pozwalającej wnioskować o istotności statystycznej różnic

pomiędzy grupami (liczebność populacji w badaniu ustalano dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg w badaniu FUTURE 2);

- heterogeniczność badań włączonych do analizy, przede wszystkim w zakresie odsetka pacjentów leczonych bądź nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - we włączonym do analizy badaniu FUTURE 2, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu i placebo, ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej leczenie biologiczne (maksymalnie 3 inhibitory TNF-alfa); założenie to stanowiło jedno z kryteriów włączenia do badania, a także parametr stratyfikacji; w pozostałych badaniach nie włączano pacjentów leczonych wcześniej biologicznie;
- szeroki horyzont czasowy, w którym przeprowadzono kolejne badania (najstarsze badania pochodzą z 2000 r.), co może wpływać zarówno na rzeczywistą populację włączaną do badań, jak i na wybór metod badawczych; leki z grupy inhibitorów TNF-alfa wpłynęły na leczenie chorób reumatycznych [Mease 2015] i łuszczycy, przez co nowe leki badane są w zupełnie innych warunkach niż te, jakie panowały 10-15 lat temu;
- wyniki dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg są zaburzone ze względu na fakt, iż uwzględniają także pacjentów, którzy powinni przyjmować wyższą dawkę leku, tj. brak jest zgodności dawek podawanych w badaniu FUTURE 2 z rejestracją; część pacjentów (przyjmujących dawkę 150 mg) miało również łuszczycę o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (33% grupy; spośród wszystkich grup pacjenci przyjmujący dawkę 150 mg mieli wyraźnie bardziej zaawansowaną łuszczycę mierzoną poprzez PASI: >16 vs >12 w pozostałych grupach), ponadto, jak wspomniano powyżej, ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitory TNF-alfa; zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, pacjenci tacy powinni przyjmować sekukinumab w dawce 300 mg; ciężko oszacować wpływ tych czynników na uzyskane wyniki, częściowo jest on wyrażony poprzez przedstawienie skuteczności leczenia w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, grupa ta zawiera jednak prawdopodobnie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą; z tego względu efekty leczenia odnoszące się do łuszczycy (odpowiedzi PASI75 i PASI90) powinny być traktowane jako drugorzędne;
- porównując wyniki w zakresie łuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg; co więcej, pacjenci w grupie 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią łuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach; w badaniach dla technologii opcjonalnych średnie wartości PASI mieściły się w zakresie 4-11, a więc także były niższe niż w grupie sekukinumabu 150 mg);

- nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją oceniających zastosowanie etanerceptu spełniających założone kryteria; zgodnie z informacjami podanymi w ChPL można wnioskować, iż nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów; uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa; do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: Mease 2004 (12. i 24 tydzień) i Mease 2000 (12. tydzień); w obu włączonych badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym (25 mg podawane 2 razy na tydzień w badaniach vs 50 mg podawane 1 na tydzień w programie lekowym), zdecydowano jednak o włączeniu tych badań, gdyż na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg w analizowanym wskazaniu (przede wszystkim Mease 2004, badanie Mease 2000 jest bardzo zbliżone w konstrukcji, ale niewymienione w ChPL);
- brak możliwości przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa dla horyzontu zgodnego z tym, jaki był analizowany w badaniu FUTURE 2 (16 tygodni) - analiza uwzględnia badania, w których inhibitory TNF-alfa podawano 12 tygodni, 16 tygodni i 24 tygodnie, okres obserwacji (a więc i czas ekspozycji na lek) jest bardzo różny (można spodziewać się, że liczba zaobserwowanych zdarzeń jest tym większa, im dłuższy okres obserwacji); ponadto, poszczególne badania różnią się progiem, powyżej którego publikowano dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych (progi wahają się od 2 do 5%);
- różnice pod względem odpowiedzi w grupie placebo obserwowane pomiędzy badaniami dla tych samych punktów końcowych - choć efekt ten jest adresowany w analizie pośredniej metodą Buchera, może być też sygnałem znacznych różnic pomiędzy włączanymi badaniami, np. w zakresie populacji, konstrukcji badania itp., ogranicza także wiarygodność analizy pośredniej (która zakłada porównywalność odpowiedzi w grupie wspólnego komparatora);
- brak możliwości porównania sekukinumabu z aktywnymi komparatorami pod względem niektórych punktów końcowych ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w badaniach dla technologii opcjonalnych (przede wszystkim punkty związane z *dactylitis* i *enthesitis*);
- rozbieżności pod względem punktu czasowego oceny odpowiedzi: zgodnie z programem lekowym ocena odpowiedzi pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa następuje w 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia i takie dane, o ile było to możliwe, przyjęto w porównaniu z sekukinumabem, dla którego zgodnie z ChPL, odpowiedź powinna być oceniana w 16. tygodniu;

- różnice w dalszym podejściu do pacjentów (szczególnie w grupie placebo), którzy nie uzyskali zakładanej odpowiedzi w określonym horyzoncie czasowym - część włączonych badań zakładała możliwość przejścia do grupy leczonej aktywnie lub do grupy otrzymującej większą dawkę badanego leku w przypadku braku zakładanej odpowiedzi; w żadnym z badań oceniających inhibitory TNF-alfa nie było takich samych założeń opcji *early escape*, jak w badaniu FUTURE 2;
- wynik PASI>10, który w programie lekowym stanowi jedno z kryteriów dermatologicznych aktywnej i ciężkiej choroby, stwierdzono u 33% i 20% pacjentów odpowiednio w grupie sekukinumabu 150 mg i placebo; brak danych dotyczących liczby pacjentów z DLQI >10 i BSA >10; należy przy tym mieć na uwadze, że pacjenci z łuszczyką opisaną tymi parametrami kwalifikują się do leczenia sekukinumabem 300 mg, który nie jest przedmiotem niniejszego wniosku (zostanie zaadresowany w odrębnej analizie);
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie analizowano parametrów związanych z osiową postacią choroby (w szczególności nie analizowano odpowiedzi BASDAI);
- brak informacji o wcześniej stosowanych konwencjonalnych syntetycznych lekach modyfikujących przebieg choroby, choć jednym z kryteriów włączenia do badania była niezadowolająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne modyfikujące przebieg choroby; Jednocześnie należy zauważyć, iż brak jest informacji o liczbie wcześniej stosowanych leków LMPCh także w badaniach SPIRIT-P1, GO-REVEAL, IMPACT i IMPACT 2, zaś w badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2000 i Mease 2004 średnia lub mediana liczby wcześniej stosowanych leków jest mniejsza niż 2 (z wyjątkiem grup placebo w badaniach Genovese 2007 i Mease 2000); w niektórych badaniach nie było także kryterium włączenia lub wykluczenia związanego z wcześniejszym stosowaniem konwencjonalnych LMPCh (brak jakichkolwiek wymagań co do wcześniejszej terapii lub wymóg niepowodzenia terapii NLPZ charakteryzuje badania SPIRIT-P1, ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004; we wszystkich tych badaniach jednak można wnioskować o wcześniejszym leczeniu większości pacjentów na podstawie informacji o wyjściowej charakterystyce uczestników);
- zidentyfikowane i włączone do analizy przeglądy systematyczne są umiarkowanej jakości.

6.3 Wyniki innych analiz

We wszystkich zidentyfikowanych analizach (zarówno opracowania wtórne, jak i analizy wykonane na potrzeby agencji zrzeszonych w INAHTA) stwierdzono brak porównań bezpośrednich pomiędzy sekukinumabem i innymi inhibitorami TNF-alfa.

Spośród włączonych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym baz danych (*Medline, Cochrane Library, Embase*), jedynie w badaniu Ungprasert 2016 przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa (w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w większości włączonych badań, tj. ACR20). Na podstawie tego porównania stwierdzono porównywalność sekukinumabu ze starszymi inhibitorami TNF-alfa. W pozostałych włączonych do analizy opracowaniach (Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016) nie przeprowadzono porównań pośrednich (ponadto, do opracowań tych włączono także badania wykluczone w niniejszej analizie).

Kwestie związane z analizą bezpieczeństwa sekukinumabu poruszono jedynie w opracowaniach Ramiro 2016 i Shirley 2016. W zakresie oceny bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu ŁZS (w tym sekukinumabu), autorzy opracowania Ramiro 2016 nie odnaleźli żadnych doniesień dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych. W swojej publikacji podkreślili potrzebę przeprowadzenia badań długoterminowych oceniających bezpieczeństwo nowych leków (w tym sekukinumabu). W opracowaniu Shirley 2016 zwrócono uwagę na rosnące wraz z wielkością dawki ryzyko infekcji związane z mechanizmem działania leku. Przytoczono jednocześnie wyniki obserwacji z badań klinicznych oceniających sekukinumab w ŁZS, z których wynika, że pojawiające się infekcje mają raczej łagodny charakter, nie prowadzą do przerwania leczenia oraz ustępują samoistnie. Zaznaczono również, że nie odnotowano żadnego przypadku aktywnej gruźlicy w żadnym z badań dla ŁZS.

Spośród analiz wykonanych przez agencje HTA, jedynie ta wykonana przez/na potrzeby PBAC zawierała porównanie pośrednie sekukinumabu z innymi lekami biologicznymi, w tym adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem. PBAC stwierdziła brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o równoważności terapii tymi lekami (co wynika m.in. z potencjalnej heterogeniczności badań)* i sekukinumabem (jednocześnie stwierdzono równoważność pomiędzy sekukinumabem a certolizumabem pegol i ustekinumabem).

6.4 Siła dowodów

W przypadku porównania sekukinumabu z placebo, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oceniono jako wysoką. Choć dostępne jest tylko jedno badanie oceniające sekukinumab we wnioskowanym wskazaniu w podaniu zgodnym z zarejestrowanym, to charakteryzuje

* Co nie wyklucza istnienia takiej równoważności.

się ono niskim ryzykiem błędu systematycznego. Populacja włączona do badania jest zbliżona do tej określonej przez program lekowy. Na uwagę zasługuje fakt, że do 40% pacjentów włączonych do badania leczonych było wcześniej inhibitorami TNF-alfa (do 3 leków, przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi lub z przyczyn związanych z bezpieczeństwem), co wyróżnia FUTURE 2 na tle pozostałych prac, w których kryterium wykluczenia stanowiło stosowanie innych leków biologicznych.

W porównaniu pośrednim wzięto pod uwagę szereg punktów końcowych związanych ze stanem stawów (odpowiedzi ACR i PsARC) oraz skóry. Potencjalna heterogeniczność badań, wyrażona m.in. przez różny poziom odpowiedzi placebo, a związana przede wszystkim z obecnością pacjentów leczonych wcześniej biologicznie (wcześniejsze leczenie biologiczne stanowiło kryterium wykluczenia w badaniach oceniających technologie opcjonalne), a także szerokim przedziałem czasowym poszczególnych badań, ogranicza nieco wiarygodność porównania. Wydaje się jednak, że różnice te mogą oddziaływać raczej na niekorzyść sekukinumabu (pomimo tych ograniczeń wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i pozostałymi inhibitorami TNF-alfa, z wyjątkiem porównania pod względem odpowiedzi PASI75 i w niektórych przypadkach PASI90 - warto zwrócić przy tym uwagę, że odpowiedzi PASI75 i PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką tłuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku tłuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Zidentyfikowane opracowania wtórne, w zakresie takim jak to możliwe (nie wszystkie zidentyfikowane analizy zawierają porównania pośrednie), potwierdzają wnioski niniejszej analizy: brak porównań bezpośrednich pomiędzy sekukinumabem i aktywnymi komparatorami i brak różnic w porównaniu pośrednim (należy zauważyć, że choć agencje HTA wskazywały na potencjalny brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność dostępnych badań, to we wszystkich przypadkach w których została wydana rekomendacja, miała ona charakter pozytywny).

7 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio sekukinumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2),
- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1),
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo (Mease 2000, Mease 2004),
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo (IMPACT, IMPACT 2),
- 8 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL).

W ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Ryzyko błędu systematycznego badania FUTURE 2 oceniono jako niskie, badania w których oceniano technologie opcjonalne charakteryzowały się niskim (GO-REVEAL, SPIRIT-P1), nieznanym (ADEPT, IMPACT, Mease 2000) lub wysokim (Mease 2004, Genovese 2007, IMPACT 2) ryzykiem błędu systematycznego. W skali Jadad, przeważającą większość włączonych do przeglądu badań oceniono jako opracowania wysokiej jakości - 5 badań uzyskało 4 punkty w skali Jadad, a 3 badania - 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości - uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości. Większość włączonych przeglądów systematycznych (Ungprasert 2016, Ramiro 2016 oraz Kingsley 2015) była umiarkowanej jakości, pozostałe były niskiej jakości (Lubrano 2016, Shirley 2016).

Siłę dowodów dla porównania sekukinumabu z placebo określono jako wysoką. Porównanie z komparatorami aktywnymi przeprowadzono w sposób pośredni, metoda

Buchera. Choć porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością, wydaje się, że czynniki ograniczające wiarygodność porównania wpływają raczej na niekorzyść sekukinumabu. (szczególnie ważnym czynnikiem jest wcześniejsze leczenie biologiczne 36-37% pacjentów w badaniu FUTURE 2, przy całkowitym wykluczeniu tego typu terapii w pozostałych badaniach oraz fakt, że poszczególne badania toczyły się na przestrzeni kilkunastu lat, co wiąże się z odmienną sytuacją kliniczną, w jakiej znajdowali się pacjenci)*. Zidentyfikowane opracowanie wtórne, w którym przeprowadzono porównania pośrednie, potwierdza wniosek płynący z przedstawionej analizy, jakim jest brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem (porównanie pośrednie przeprowadzono także na potrzeby agencji PBAC, w tym wypadku jednak stwierdzono brak możliwości wnioskowania o równoważności omawianych technologii, ze względu na brak wystarczających dowodów).

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 150 mg (analizowanej w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) i placebo, sekukinumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 16, jak i 24 tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. Jedynie w przypadku punktów dotyczących ustąpienia *antraxitis* (zapalenia przyczepów ścięgnistych) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (dla różnicy w zakresie ustąpienia *antraxitis* wyrażonej jako iloraz szans (OR) i różnica ryzyka (RD) oraz dla zmiany wyniku *antraxitis*). W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i placebo, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).†

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem i wybranymi technologiami opcjonalnymi (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa w przypadku większości analizowanych punktów w 16. i 24. tygodniu obserwacji, dla obu

*W badaniu SPIRIT-P1, które toczyło się mniej więcej w tym samym czasie co FUTURE 2 (oba badania trwają nadal w fazie niezaslepionej), wykluczono możliwość wcześniejszego leczenia biologicznego. Należy zauważyć, że równoległe toczy się badanie SPIRIT-P2, w którym wcześniejsze leczenie biologiczne było dopuszczalne (w badaniu tym nie ma grupy leczonej aktywnie żadną z technologii objętych w niniejszej analizie).

†Brak parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy w zakresie komponentu psychicznego kwestionariusza SF36. Z tego względu nie przeprowadzono też porównania pośredniego z technologiami opcjonalnymi, ani nie poszukiwano i nie ekstrahowano danych w zakresie tego punktu dla technologii opcjonalnych.

analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz dla zmiennych ciągłych.

Poniżej w sposób bardziej szczegółowy przedstawiono wyniki porównań pośrednich sekukinumabu z poszczególnymi technologiami opcjonalnymi.

Porównanie z adalimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek jak również w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do adalimumabu wykazało brak różnic istotnych statystycznie dla obu analizowanych miar efektu tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *arthritis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnięta zmiana wyniku *arthritis* mierzonego w skali LEI w 12.-16. tygodniu obserwacji.

Porównanie z etanerceptem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej

inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do etanerceptu wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku SF-36 w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg).

Ponadto, brak różnic istotnych statystycznie stwierdzono także w zakresie punktu ACR70 dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W badaniach dla etanerceptu nie przedstawiono danych dla PASI90.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnęła różnica w zakresie punktu ACR70 dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła jedynie różnica w zakresie zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI.

Porównanie z infliksymabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do infliksymabu wykazało brak różnic istotnych statystycznie dla obu analizowanych miar efektu tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;

- PsARC w 24 tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg).

Ponadto, spośród tłuszczycowych punktów końcowych, brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sekukinumabem 150 mg a infliksymabem stwierdzono w następujących wariantach analizy:

- PASI75: jedynie w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
- PASI90: dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zarówno w przypadku miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) oraz dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnięty jedynie:

- różnice w zakresie PASI75 i PASI90 w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz PASI75 w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka istotnie statystyczne różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg.

Porównując wyniki w zakresie tłuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z tłuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg. Co więcej, pacjenci w grupie otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią tłuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnięty różnice w zakresie zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI.

Porównanie z golimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 150 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w stosunku do golimumabu wykazało brak istotnych statystycznie

różnic dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie dla 12.-16. tygodnia obserwacji możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 150 mg).

Ponadto, spośród tłuszczycowych punktów końcowych, brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sekukinumabem 150 mg a golimumabem stwierdzono w następujących wariantach analizy:

- PASI75: jedynie w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
- PASI90: dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg i podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, zarówno w przypadku miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnięty jedynie:

- różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg oraz w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla efektów opisanych poprzez iloraz szans; w przypadku różnic opisanych poprzez różnicę ryzyka, istotne statystyczne różnice zaobserwowano wyłącznie w zakresie PASI75 w analizie całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg.

Porównując wyniki w zakresie tłuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z tłuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg. Co więcej, pacjenci w grupie sekukinumabu 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią tłuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach).

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła jedynie różnica w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP.

Zmianę aktywności choroby mierzoną DAS28-CRP oceniano jedynie w badaniach SPIRIT-P1 i GO-REVEAL, za zmianę wyniku *enthesitis* tylko w badaniu SPIRIT-P1 (spośród badań dla technologii opcjonalnej). W żadnym z badań dla technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano wyników w zakresie *dactylitis*, pozwalających na przeprowadzenie porównania po średniego.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, adalimumabem, etanerceptem i golimumabem, oraz w przypadku większości analizowanych punktów także infliksymabem, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD). Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w porównaniu ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi w zakresie trzech (z czterech) głównych kategorii zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji i zakażeń, a także w przypadku porównań z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem - w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku infliksymabu, jedyny wyjątek stanowi przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla efektu wyrażonego poprzez różnicę ryzyka; w tym wypadku zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sekukinumabu. Nie wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu FUTURE 2 obserwowane były również w badaniach dla technologii opcjonalnych (jednocześnie część zdarzeń z badań oceniających technologie opcjonalne nie wystąpiła w badaniu FUTURE 2).

Analiza długoterminowych wyników badania FUTURE 2 potwierdziła utrzymanie efektów leczenia sekukinumabem w czasie 1 roku.

Podsumowując, sekukinumab w dawce 150 mg stanowi równoważny lek w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 208. Strategia przeszukiwania bazy *Medline* (poprzez *PubMed*) - data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4468
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	7188
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	80
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4479
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7235
#8	secukinumab [Supplementary Concept]	69
#9	secukinumab [tw]	216
#10	Cosentyx [tw]	1
#11	AIN457 [tw]	3
#12	AIN457 [tw]	15
#13	AIN457 [tw]	3
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	218
#15	TNFR:Fc fusion protein [Supplementary Concept]	0
#16	Etanercept [Mesh]	4701
#17	Etanercept [tw]	6684
#18	TNFR:Fc fusion protein [tw]	19
#19	TNR001 [tw]	2
#20	TNR001 [tw]	2
#21	TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#22	recombinant human dimeric TNF receptor, type II-IgG fusion protein [tw]	1
#23	Ebbrel [tw]	235
#24	Benepali [tw]	3
#25	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	26739
#26	infliximab [Mesh]	7930
#27	infliximab [tw]	11149
#28	monoclonal antibody CA2 [tw]	19
#29	Mab CA2 [tw]	2
#30	Remicade [tw]	259
#31	Remsima [tw]	36
#32	Inflectra [tw]	29
#33	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	11185
#34	Adalimumab [Mesh]	3418
#35	Adalimumab [tw]	5333
#36	D2E7 antibody [tw]	731
#37	Humira [tw]	151
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	5360
#39	golimumab [Supplementary Concept]	304

#40	golimumab [tw]	628
#41	Symptom [tw]	16
#42	#39 OR #40 OR #41	628
#43	#14 OR #25 OR #33 OR #38 OR #42	17418
#44	#7 AND #43	1362
#45	randomized controlled trial [pt]	418229
#46	controlled clinical trial [pt]	304084
#47	randomized [tiab]	386129
#48	placebo [tiab]	178122
#49	clinical trials as topic [mesh:noexp]	176611
#50	randomly [tiab]	257959
#51	trial [ti]	155867
#52	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	1047596
#53	animals [mh] NOT humans [mh]	4247333
#54	#52 NOT #53	965782
#55	#44 AND #54	305

Tabela 209. Strategia przeszukiwania bazy *Cochrane Library* - data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	218
#2	Arthritis, Psoriatic	742
#3	Psoriatic Arthritis	742
#4	#1 or #2 or #3	742
#5	secukinumab	182
#6	Cosentyx	1
#7	AIN457	3
#8	AIN457	35
#9	AIN457	2
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	188
#11	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	391
#12	Etanercept	1211
#13	TNFR-Fc fusion protein	16
#14	TNR001	5
#15	TNR:001	1
#16	TNF receptor type II-IgG fusion protein	2
#17	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein	2
#18	Enbrel	72
#19	Benepali	0
#20	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	1227
#21	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	145
#22	Infliximab	1403
#23	monoclonal antibody, cA2	25
#24	MAB CA2	4
#25	Remicade	78
#26	Remsim	0
#27	Inflextra	6
#28	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	1413
#29	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	253

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#30	Adalimumab	1162
#31	D2E7 antibody	15
#32	Humira	67
#33	#29 or #30 or #31 or #32	1164
#34	golimumab	312
#35	Simpson	15
#36	#34 or #35	312
#37	#10 or #20 or #28 or #33 or #36	3316
#38	#4 and #37	322

Tabela 210. Strategia przeszukiwania bazy *EMBASE* - data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriatic arthritis /exp OR psoriatic arthritis	15690
#2	secukinumab /exp OR secukinumab	937
#3	adalimumab /exp OR adalimumab	21316
#4	etanercept /exp OR etanercept	23873
#5	golimumab /exp OR golimumab	3555
#6	infliximab /exp OR infliximab	37060
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	52248
#8	#1 AND #7	4885
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial [topic]'/de)	922

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 211. Strategia przeszukiwania bazy *Medline* (poprzez *PubMed*) - data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4468
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	7188
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4479
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7235
#8	secukinumab [Supplementary Concept]	69
#9	secukinumab [tw]	216
#10	Cosentyx [tw]	12
#11	AIN457 [tw]	3
#12	AIN457 [tw]	15
#13	AIN457 [tw]	3
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	218
#15	#7 AND #14	37

Tabela 212. Strategia przeszukiwania bazy *Cochrane Library* - data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	218
#2	Arthritis, Psoriatic	742
#3	Psoriatic Arthritis	742
#4	#1 or #2 or #3	742
#5	secukinumab	182
#6	Cosentyx	1
#7	AIN 457	3
#8	AIN457	35
#9	AIN-457	2
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	188
#11	#4 AND #10	52

Tabela 213. Strategia przeszukiwania bazy *EMBASE* - data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriatic arthritis /exp OR psoriatic arthritis	15690
#2	secukinumab /exp OR secukinumab	937
#3	#1 AND #2	299

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Opracowania pierwotne

Sekukinumab vs placebo

FUTURE 2

- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofo S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, Wang Z, Mpofo S. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016 Jun 15 pii: jrheum.160275. [Epub ahead of print]
- Abstrakt konferencyjny, nieujęty w wynikach (liczbach publikacji) przeglądu systematycznego, z którego ekstrahowano dane dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF36: Rahman P, Strand V, McInnes IB, Marzo-Ortega H, Dokoupilová E, Churchill M, Kandala S, Pricop L, Mpofo S. Secukinumab improves physical function, quality of life, fatigue and work productivity in patients with active psoriatic arthritis in future 2, a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:356. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.2734

Adalimumab vs placebo

Genovese 2007

- Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1439.

ADEPT

- Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Sasso EH. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):476-88.
- Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. 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. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):163-8.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, Birbara C, Thomson GT, Perdok RJ, Medich J, Wong RL, Gladman DD. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
- Gladman D.D. Mease P.J. Choy E.H.S. Ritchlin C.T. Perdok R.J. Sasso E.H. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Research and Therapy* (2010) 12:3 Article Number: R113

SPIRIT-P1*

- Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Braun DK, Lee CH, Gladman DD; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 23. pii: annrheumdis-2016-209709. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. [Epub ahead of print]

*Badanie zaprojektowano z myślą o wykazaniu wyższości któregośkolwiek z ramion ixekizumabu względem placebo. Ramię adalimumabu stanowiło jedynie aktywną referencję dla porównania z placebo.

Etanercept vs placebo

Mease 2000

- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
- Mease P. Psoriatic arthritis: The role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept, *Clinical and Experimental Rheumatology* (2002) 20:6 SUPPL. 28 (S-116-S-121).
- Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, Van Riel PL. 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. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):i373-8
- Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60 Suppl 3:iii37-40

Mease 2004

- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):712-21
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
- Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2461-5. Epub 2011 Sep 1
- Mease P.J, Woolley J.M, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou C.-F. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* (2010) 37:6 (1221-1227).

Infliximab vs placebo

IMPACT

- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the

infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227-36

- Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, Keenan G, Burmester G, Furst DE, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J, van der Heijde D. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1038-43
- Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008 May;35(5):869-76

IMPACT 2

- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1150-7.
- Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):471-7.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Mease PJ, Gladman DD, de Vlam K, Geusens PP, Birbara C, Halter DG, Antoni C; IMPACT 2 Study Group. 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. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):498-505
- van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, de Vlam K, Geusens P, Birbara C, Halter D, Beutler A. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2698-707.

Golimumab vs placebo

GO-REVEAL

- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a

subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976-86.

- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratelle A, Xu W, Mudivarthi S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2504-17.
- 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). *J Rheumatol Suppl.* 2012 Jul;89:90-3.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, Mack M, Tandon N, Han C, Mease P. 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 Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1666-73.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, Mudivarthi S, Xu W, Mack M, Xu Z, Beutler A. 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. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 1;72(11):1777-85.
- Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Murphy FT, Papp K, Gomez-Reino JJ, Mack M, Beutler A, Gladman D, Kavanaugh A. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):83-8.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, McInnes IB, Helliwell P, Coates LC, Xu S. 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 Res (Hoboken).* 2016 Feb;68(2):267-74. doi: 10.1002/acr.22576.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, Zhou Y, Lu J, Leu JH, Goldstein N, Beutler A. 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). *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902 Epub 2014 Apr 19.

Opracowania wtórne

Ungprasert 2016

Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis 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):428-38 doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.004. Epub 2015 Oct 3.

Ramiro 2016

Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, de Wit M, Cutolo M, Oliver S, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:490-498.

Kingsley 2015

Kingsley GH, Scott DL. 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.

Shirley 2016

Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2016 Jul;76(11):1135-45 doi: 10.1007/s40265-016-0602-3.

Lubrano 2016

Lubrano E, Perrotta FM. Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2016 Apr;76(6):663-73 doi: 10.1007/s40265-016-0557-4

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Tabela 214. Prace wykluczone z analizy badań pierwotnych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Au 2014	Au SC, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. <i>Arthritis Care Res</i> (Hoboken). 2014 Jul;66(7):1114-8.	Analiza wyników dot. stosowania golimumabu i infliksymabu z badań GO REVEAL i IMPACT 2 uzyskanych w podgrupach wydzielonych ze względu na poziom CRP. (parametr nieuwzględniony na etapie stratyfikacji randomizacji).
Boggs 2014	Boggs RL, Kárpáti S, Li W, Williams T, Pedersen R, Mallbris L, Ghislaledi R. Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/Psoriatic Arthritis patients with etanercept treatment. <i>BMC Dermatol</i> . 2014 Aug 5;14:14. doi:10.1186/1471-5945-14-14.	Niewłaściwy komparator lub interwencja.
Combe 2016	Combe B, Behrens F, McHugh N, Brock E, Kerkmann U, Kola B, Gallo G. Comparison of Etanercept Monotherapy and Combination Therapy with Methotrexate in Psoriatic Arthritis: Results from 2 Clinical Trials. <i>J Rheumatol</i> 2016 May 1. pii: jrheum.151290. [Epub ahead of print]	Niewłaściwy komparator, lub interwencja (wszyscy przyjmowali ETA).
Conti 2008	Conti F, Ceccarelli, et al. (2008). Intra-Articular Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis with Monoarthritis Resistant to Local Glucocorticoids: Clinical Efficacy Extended to Patients on Systemic Anti-Tumour Necrosis Factor (Alpha). <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 67(12): 1787-1790.	Badanie niekontrolowane nierandomizowane.
de Groot 2012	de Groot M, Picavet DJ, van Kijck AW, Tak PP, Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB. 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. <i>Dermatology</i> . 2012;225(4):298-303.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodni.
Goedkoop 2004	Goedkoop AY, Kraam MC, Teunissen MB, Picavet DJ, de Rie MA, Bos JD, Tak PP. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004 Jul;63(7):769-73.	Niewłaściwa dawka infliksymabu – 3 mg/kg m.c.
Gottlieb 2015	Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Myofu S. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2015 Aug;14(8):821-33.	Niewłaściwe wskazanie (wszyscy pacjenci mają umiarkowaną lub ciężką łuszczykę, leczenie dawką sekukinumabu inną niż wnioskowana).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Griffiths 2015	Griffiths CE, Sterry W, Brock F, Dilleen M, Stefanidis D, German JM, Mallbris L. Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanercept. <i>Br J Dermatol</i> . 2015 Jan;172(1):230-8. doi: 10.1111/bjd.13139. Epub 2014 Nov 13.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (wszyscy przyjmowali ETA).
Helliwell 2014	Helliwell PS, Kavanaugh A. Comparison of composite measures of disease activity in Psoriatic Arthritis using data from an interventional study with golimumab. <i>Arthritis care & research</i> ; 2014; VL: 66, NO: 5, PG: 749-56.	Publikacja miała jedynie na celu porównanie wydajności złożonych pomiarów: PASDAS, AMDF, CPDAI, DAPSA stosowanych przy ocenie ŁZS.
Kay 2015	Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia E.C, Hsu B, Mack M, Goldstein N, Braun J, Kavanaugh A. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74:3 (538-546). Date of Publication: 1 Mar 2015	Przedłużenie badania, brak grupy kontrolnej, brak rozdzielenia danych ze względu na wskazanie.
Kirkham 2015	Kirkham B, de Vlam K(2), Li W(3), Boggs R(4), Mallbris L(5), Näs HW(5), Tarallo M(5). Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. <i>Clin Exp Rheumatol</i> ; 2015 Jan-Feb;33(1):11-9. Epub 2014 Dec 22.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (wszyscy przyjmowali ETA).
Lubrano 2016	Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. <i>J Rheumatol</i> ; 2016 May;43(5):918-23. doi: 10.3899/jrheum.151404. Epub 2016 Mar 15.	Badanie niekontrolowane, niereandomizowane.
Mease 2015a	Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpofo S; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679	Niewłaściwy komparator lub interwencja (podanie dożylnie sekukinumabu).
Moverley 2015	Moverley AI, Coates L, Marzo-Ortega H, Wasonan R, Torgerson D, Cocks K, Watson J, Helliwell PS. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REmoval of treatment for patients in REmission in psoriatic Arthritis [RETREAT (F)]). <i>Clin Rheumatol</i> . 2015 Aug;34(8):1407-12. doi: 10.1007/s10067-015-2886-1. Epub 2015 Feb 3.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (ocena efektów przerywania leczenia inhibitorami TNF).

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nanus 2015	Nanus DE, Filer AD, Hughes B, Fisher BA, Taylor PC, Stewart PM, Buckley CD, McInnes I, Cooper MS, Raza K. TNF α regulates cortisol metabolism in vivo in patients with inflammatory arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Feb; 74(2):464-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203926. Epub 2014 Jan 2.	Nieodpowiednie dawki.
Prinz 2010	Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, Molta CT, Freundlich B. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 May; 25(5):559-64.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (wszyscy pacjenci przyjmowali ETA).
Ping 2015	Ping L, Strohal R, Husni ME, Tsai TF, Noppakun N, Szumski A, Yang S, Robertson D, Boggs R, Koernig AS. Cardio-metabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2015 Feb; 26(1):7-15. doi: 10.3109/09546634.2013.860209. Epub 2013 Nov 27.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (wszyscy pacjenci przyjmowali ETA).
Ramos 2016	Ramos MI, Teunissen MB, Helder B, Aarass S, de Haar MJ, van Kuijk AW, Gerlag DM, Tak PP, Lebré MC. Reduced CLEC9A expression in synovial tissue of psoriatic arthritis patients after adalimumab therapy. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2016 May 13. pii: kew204. [Epub ahead of print].	Zbyt krótki okres leczenia – 4 tygodnie.
Spadaro 2008	Spadaro A, F. Ceccarelli, et al. (2008). Life-Table Analysis of Etanercept with or without Methotrexate in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 67(11): 1650-1651.	Niewłaściwy komparator lub interwencja (wszyscy pacjenci przyjmowali ETA).
Strand 2016	Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, Zuazo J, Pricop L, Mpyofu S; FUTURE 1 study group. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2016 May 11. pii: annrheumdis-2015-209055. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209055. [Epub ahead of print].	Niewłaściwy komparator lub interwencja (podanie dożylnie sekukinumabu).
Torii 2010	Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>J Dermatol Sci</i> . 2010 Jul; 59(1):40-9.	Niewłaściwe wskazanie (wszyscy pacjenci mają umiarkowaną lub ciężką łuszczyce).
van der Heijde 2016	van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, Ligozio G, Richards HB, Mpyofu S. Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016 Mar 25. doi: 10.1002/art.39685. [Epub ahead of print].	Niewłaściwy komparator lub interwencja (podanie dożylnie sekukinumabu).
van Kuijk 2009	van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, Wolbink G, de Groot M, de Rie MA, Zwinderman AH, Dijkman BA, Tak PP. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
van Kuik 2010	Psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Aug;68(8):1303-9. van Kuik AW, DeGroot J, Koeman RC, Sakkee N, Baeter DL, Gerlag DM, Tak PP. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof-of-concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. <i>PLoS One.</i> 2010 Sep 3;5(9).	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie.

Tabela 215. Prace wykluczone z analizy badań wtórnych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Alunno 2015	Alunno A, Carubbi F, Cafaro G, Pucco G, Battista F, Bartoloni E, Giacomelli R, Schillaci G, Gerli R. Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2015;15(12):1727-37. doi: 10.1517/14712598.2015.1084284. Epub 2015 Sep 7.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę danych).
Baronaitė 2016	Baronaitė Hansen R, Kavanaugh A. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2016 Aug 25;1-10. [Epub ahead of print]	Opracowanie wtórne nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (brak opisanej metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Behrens 2015	Behrens F, Cañete JD, Olivieri L, van Kuik AW, McHugh N, Combe B(2). Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2015; May;54(5):915-26.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Betts 2016	Betts KA, Griffith J, Friedman A, Zhou ZY, Signorovitch JE, Ganguli A. An indirect comparison and cost responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016 Apr;32(4):721-9. doi: 10.1185/03007995.2016.1140026. Epub 2016 Jan 25.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Björnsson 2015	Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G, Jonasson JG, Einarsson R, Ludviksson BR, Guðbjörnsson B, Ólafsson S. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Mar;13(3):602-8. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.062. Epub 2014 Aug 15.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Boehncke 2014	Boehncke WH, Alvarez Martinez D, Solomon JA, Gottlieb AB. Safety and efficacy of therapies for skin symptoms of psoriasis in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Nov;41(11):2301-5.	Niewłaściwe wskazanie (w przypadku sekukinumabu, w opracowaniu wtórnym podano wyniki uzyskane z badania przeprowadzonego

<p>Boyd 2016</p>	<p>Boyd T, Kavanaugh A: Novel approaches to biological therapy for psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Biol Ther</i>. 2016 Feb;16(2):173-86. doi: 10.1517/14712598.2016.1118045. Epub 2015 Dec 17.</p>	<p>w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą). Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych). Ogólny przegląd terapii stosowanych w leczeniu ŁZS.</p>
<p>Braun 2015</p>	<p>Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i>. 2015 Mar;20(1):1-14. doi: 10.1517/14728214.2015.993378. Epub 2015 Jan 5.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych). Ogólny przegląd terapii stosowanych w leczeniu ŁZS.</p>
<p>Canavan 2016</p>	<p>Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WC, Evans JM, Elwiski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. <i>Am J Clin Dermatol</i>. 2016 Feb;17(1):33-47. doi: 10.1007/s40257-015-0162-4.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego. (przeszukano tylko jedną bazę danych).</p>
<p>Caso 2016</p>	<p>Caso F, Del Puente A, Peluso R, Caso P, Dirolimetto N, Del Puente A, Scarpa R, Costa L. Emerging drugs for psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i>. 2016 Mar;21(1):69-79.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego. (przeszukano tylko jedną bazę danych - PubMed).</p>
<p>Cawson 2014</p>	<p>Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, Orme ME. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. <i>BMC Musculoskelet Disord</i>. 2014 Jan 20;15:26. doi: 10.1186/1471-2474-15-26.</p>	<p>Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekulinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>
<p>Coates 2014</p>	<p>Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin L T. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. <i>Journal of Rheumatology</i>. (2014) 41:11 (2273-2276). Date of Publication: 1 Nov 2014.</p>	<p>Brak jakichkolwiek wyników - sam protokół przeglądu systematycznego.</p>
<p>Desai 2015</p>	<p>Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht G, Barthmer G, McDonagh MS, Mesgarpour B, Mazinarian A, Glechmer A, Gopalakrishnan C, Hansen RA. Comparative risk of harm associated with the use of targeted immunomodulators - A systematic review. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>. 2015 Dec 14. doi: 10.1002/acr.22815.</p>	<p>Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekulinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>

<p>Elyoussfi 2016</p>	<p>Elyoussfi S, Thomas BJ, Wurtin L. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. <i>Rheumatol Int.</i> 2016 May; 36(5):603-12. doi: 10.1007/s00296-016-3436-0. Epub 2016 Feb 18.</p>	<p>Opracowanie, wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych, pojawia się jedynie informacja, że wykonano przegląd literatury).</p>
<p>Felquer 2014</p>	<p>Felquer M.L.A, Coates L.C, Soriano E.R, Ranza R, Espinoza L.R, Helliwell P.S, FitzGerald O, McHugh N, Roussou E, Mease P.J. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review. <i>Journal of Rheumatology</i> (2014) 41:11 [2277-2285]. Date of Publication: 1 Nov 2014.</p>	<p>Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu w analizowanym wskazaniu we wnioskowanej populacji (w przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie dot. zastosowania sekukinumabu w łuszczycy).</p>
<p>Fragoulis 2016</p>	<p>Fragoulis G.E, Siebert S, Mirmes I.B. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated diseases. <i>Annual Review of Medicine</i> (2016) 67 [337-353]. Date of Publication: 14 Jan 2016.</p>	<p>Opracowanie, wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
<p>Gan 2013</p>	<p>Gan E.Y, Chong W-S, Tay H.L. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: Focus on new agents. <i>BioDrugs</i> (2013) 27:4 [359-373]. Date of Publication: August 2013.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego. (przeszukano tylko jedną bazę danych – PubMed). Przedstawiono różne opcje dostępne zarówno w leczeniu łuszczycy, jak i ŁZS; brak analizy wyników.</p>
<p>Gisondi 2014</p>	<p>Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolononi C. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i>. 2014 Jun; 4(1):1-9. doi: 10.1007/s13555-014-0042-5. Epub 2014 Jan 23.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
<p>Her 2013</p>	<p>Her M, Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthritis: the potential for agents other than TNF inhibitors. <i>Curr Opin Rheumatol</i>. 2013 Jul; 25(4):455-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e3183283620177.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>

Huyh 2013	Huyh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Current therapy and future directions. <i>Expert Opin on Pharmacotherapy</i> . (2013) 14:13 (1755-1764). Date of Publication: September 2013.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu w analizowanym wskazaniu we wnioskowanej populacji (w przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie dot. sekukinumabu w podaniu doustnym i 1 badanie dla tuzszczy).
Jaleel 2016	Jaleel T, Elmets C, Weinkle A, Kassira S, Elewski B. Secukinumab (AIN-457) for the treatment of Psoriasis. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2016;9(2):187-202. doi: 10.1586/17512433.2016.1129894.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Koenders 2016	Koenders MJ, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2016 Jun 24;10:2069-80. doi: 10.2147/DDDT.S105263. eCollection 2016.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Kurzeja 2011	Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2011 Apr 1;12(2):113-25. doi:10.2165/11538950-000000000-00000.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu sposobie podania lub populacji).
Lemos 2014	Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, Acurcio FA. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. <i>Rheumatol Int</i> . 2014 Oct;34(10):1345-60.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Luchetti 2016	Luchetti M, Balloni A, Gabrielli A. Biologic therapy in inflammatory and immunomediated arthritis: Safety profile. <i>Current Drug Safety</i> (2016) 11:1 (22-34). Date of Publication: 1 Mar 2016.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Maldonado-Ficco 2016	Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2016 Sep;35(9):2151-61. doi: 10.1007/s10067-016-3350-6. Epub 2016 Jul 20.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Maneiro 2013	Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Remo JI. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immunemediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Intern Med</i> . 2013 Aug 12;173(15):1416-28.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym

O'Connor 2016	O'Connor J, Rice S, Smith A, Rodgers M, Lopez RR, Craig D, Woolacott N. The Clinical and Cost Effectiveness of Ustekinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Critique of the Evidence. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Apr; 34(4):337-48.	wskazaniu, sposobie podania lub populacji). Przejąd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Paccou 2015	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. <i>Joint Bone Spine</i> . 2015 Mar; 82(2):80-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.003. Epub, 2014 Jul 2.	Przejąd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu w analizowanym wskazaniu we wnioskowanej populacji (w przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie dot. sekukinumabu w podaniu dożylnym).
Patel 2013	Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013 Apr; 72 Suppl 2:ii116-23. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Ritchlin 2016	Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2016 May; 28(3):204-10. doi: 10.1097/BOR.0000000000000274.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Roman 2015	Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2015 Dec 2; 11:1767-77. doi: 10.2147/TCRM.S79053. Collection 2015.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Rose 2014	Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS, GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2014 Nov; 41(11):2295-300.	Przejąd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Savage 2013	Savage L.J, McGonagle D.G. The Role of Biological and Small Molecule Therapy in the Management of Psoriatic Arthritis. <i>Biologics in Therapy</i> [2013] 3:2 (61-81). Date of Publication: 2013	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).

<p>Ungprasert 2016a</p>	<p>Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. 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 6.</p>	<p>Nieodpowiednie komparatory, w publikacji zestawiono wyniki z badań dla abataceptu, ustekinumabu, apremilastu i sekukinumabu, stosowanych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-α. Nie poruszano kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem inhibitorów TNF-α, które przyjęto jako komparatory w niniejszej analizie.</p>
<p>Yeremenko 2014</p>	<p>Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2014 Jul;26(4):361-70. doi: 10.1097/ROR.0000000000000069</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych)</p>
<p>Yiu 2016</p>	<p>Yiu ZZ, Griffiths CE. Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(1):1-4. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112739. Epub 2015 Nov 1.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanej metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych)</p>

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Lek	Badanie	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia:
Sekukinumab	FUTURE 2	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • spełnienie kryteriów CASPAR; • choroba aktywna, zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów; • niepowodzenie wcześniejszej terapii złożonej z niesteroidowych leków przeciwzapalnych, LMPCh lub leczenia biologicznego anty-TNF (włączani byli pacjenci, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie, lub przyjmowanie inhibitorów TNF-α z ostatnio przetrwanym z powodu występowania działań niepożądanych). 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia ≥ 3 inhibitorami TNF-alfa; • wcześniejsze leczenie biologiczne oparte na lekach innych niż TNF-alfa; • aktywna choroba zapalna inna niż łZS; • aktywna infekcja w 2-tygodniowym okresie poprzedzającym badanie; • trwające, przewlekłe; nawracające infekcje w wywiadzie; • choroby nowotworowe w wywiadzie (z wyjątkami); • aktywna gruźlica w wywiadzie (pacjenci z uśpioną formą gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia); • przebyte wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; • ludzki wirus niedoboru odporności; aktywne zakażenia ogólnoustrojowe w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania; • ciąża
Adalimumab	Genovese 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • dobry ogólny stan zdrowia; • tkliwość lub ból ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów; • aktywne zmiany łuszczycowe skóry lub udokumentowana łuszczycą w wywiadzie; • przyjmowanie LMPCh lub wcześniejsze niepowodzenie terapii LMPCh. 	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania; • wcześniejsze leczenie anty-TNF-α; • aktywna gruźlica w wywiadzie; • inne poważne infekcje; • inne choroby przewlekłe lub zapalne; • choroby demielinizacyjne w wywiadzie; • choroby nowotworowe w wywiadzie; • zmiany skórne inne niż łuszczycowe.
	ADEPT	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • aktywność choroby umiarkowana do poważnej; (zdefiniowana jako tkliwość lub ból ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów). 	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania; • jednocześnie leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 4 tygodnie od rozpoczęcia badania).

		<ul style="list-style-type: none"> • aktywna zmiany tuzszczykowe skóry lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie • przyjmowanie NLPZ lub wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> • jednocześnie leczenie MTX w dawkach większych niż 30 mg/tydzień lub leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż równoważna 10 mg/dzień prednizonu • wcześniejsze leczenie anty-TNF-α • aktywna gruźlica w wywiadzie • inne poważne infekcje • choroby demielinizacyjne w wywiadzie
	SPRIT-P1	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ŁZS zdiagnozowany ≥ 6 miesięcy przed włączeniem, zdefiniowany poprzez kryteria CASPAR • tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów • ≥ 1 staw dłoni lub stopy zmieniony przez ŁZS • CRP > 6 mg/L • łuszczyca (obecnie lub w wywiadzie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroby nowotworowe (z wyjątkami) • niedawna infekcja wymagająca leczenia szpitalnego lub podania antybiotyków • obecność wirusów WZW-B, WZW-C, HIV • wyniki badań czynnościowych wątroby lub hematologicznych odbiegające od ustalonych granic • wcześniejsze leczenie biologiczne związane z łuszczyką, płackowatą lub ŁZS
	Mease 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–70 lat • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość lub ból • tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów • wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ • kandydaci do terapii immunomodulującej 	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania • zmiany skórne inne niż łuszczykowe • MTX w dawce przekraczającej 25 mg/tydzień • jednocześnie leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 2 tygodnie od rozpoczęcia badania), wyjątkiem metotreksatu
Etanercept	Mease 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–70 lat • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów • wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ • jeden z pięciu podtypów ŁZS wyodrębnionych przez Molla i Wrighta w 1973 roku • stabilna łuszczyca płackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania • jednocześnie leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 4 tygodnie od rozpoczęcia badania), z wyjątkiem metotreksatu • leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż równoważna 10 mg/dzień prednizonu • jednocześnie fototerapia (w tym zakończona w czasie krótszym niż 2 tygodnie od rozpoczęcia badania), pozostałe formy leczenia miejscowego dozwolone tylko w określonych obszarach ciała
Inflixymab	IMPACT	<ul style="list-style-type: none"> • ŁZS zdiagnozowany ≥ 6 miesięcy wcześniej 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna gruźlica w wywiadzie

		<ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie ≥ 1 terapii LMPCh, aktywna choroba wielostawowa zdefiniowana jako tkliwość ≥ 5 stawów i obrzęk ≥ 5 stawów oraz OB, ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 15 mg/L lub poranna sztywność trwająca ≥ 45 minut, negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF), negatywny wynik testu na gruźlicę aktywną i utajoną 	<ul style="list-style-type: none"> inne poważne infekcje
	IMPACT 2	<ul style="list-style-type: none"> ŁZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej, aktywna choroba wielostawowa zdefiniowana jako tkliwość ≥ 5 stawów, obrzęk ≥ 5 stawów oraz CRP ≥ 15 mg/L lub poranna sztywność trwająca ≥ 45 minut, niepowodzenie ≥ 1 terapii LMPCh lub NLPZ, stabilna łuszczyca plackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm, negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF). 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie anty-TNF-α, gruźlica aktywna lub w wywiadzie, inne poważne infekcje, inne choroby przewlekłe lub zapalne, choroby demielinizacyjne w wywiadzie, zniszczone inne niż tłuszczycowe, choroby nowotworowe w wywiadzie, leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż równowazna 10 mg/dzień przed rozpoczęciem, jednoczesne leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 4 tygodnie od rozpoczęcia badania), z wyjątkiem metotreksatu, jednoczesne miejscowe leczenie łuszczycy (z wyjątkiem niektórych lokalizacji).
Colimunab	GO-REVEAL	<p>Aktywne ŁZS zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów, negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF), jeden podtyp ŁZS, łuszczyca plackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm; pominięto terapię LMPCh lub NLPZ. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie anty-TNF-α, aktywna gruźlica w wywiadzie (pacjenci z uśpioną formą gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia), zniany przyjmowanych dawek MTK, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i kortykosteroidów w dawce większej niż równowazna 10 mg/dzień przed rozpoczęciem, inne poważne infekcje.

*) Na podstawie tabeli 13 w AWA dla preparatu Cimzia (oprócz badania FUTURE 2; w badaniu ADEPT dodano informację o konieczności niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ).

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	Wiek (średnia (SD))	Płeć (n (%))	Pacjenci, u których histocytę zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała			Średnia liczba stawów* (średnia (SD))		Early organo czas skrzyżowania i pacjenci skrzyżowani (n (%))	Wczesniejsze stawy i TNF-alfa (n (%))	Inne leki stawowe pod czas badania (n (%))	
				%	PASI ≤ 10 (n (%))	PASI > 10 (n (%))	wysokość wartości PASI (średnia (SD))	bolesnych				obrzęklonych [†]
Selukurumab vs placebo												
FUTURE 2 [†]	150 mg, n=100	46,5 (11,7)	m: 55 (55)	39	25 (43)	33 (57)	16,2 (14,3)	24,1 (19,4)	11,9 (10,1)	0 TNF: 63 (63) 1 TNF: 26 (26) 2 lub 3 TNF: 11 (11)	0 TNF: 50 (51) KS: 21 (21) inne LMPCh: niedozwolone inne niż TNF	
	PLA, n=99	49,9 (12,5)	m: 39 (39,8)	44	23 (53)	20 (47)	11,6 (8,3)	23,4 (19,0)	12,1 (10,7)	16 tygodni: 27 (pacjenci przydzieleni do grupy 150 mg) 28 (pacjenci przydzieleni do grupy 300 mg)	0 TNF: 63 (64) 1 TNF: 16 (16) 2 lub 3 TNF: 19 (19)	0 TNF: 44 (44) KS: 18 (18) inne LMPCh: niedozwolone inne niż TNF
Adalimumab vs placebo												
ADEPT	PLA, n=152	49,2 (11,1)	m: 89 (58,9)	15	bd	bd	8,3 (7,2)	25,8 (19,0)	14,3 (11,1)	50/12 (otrzymywał koetykostatydę lub LMPCh)	wykluczone	0 TNF: 81 (50,0) KS: dozwolone (dawka ekwiwalenta ≤ 10 mg przed zoniem/dzień) inne LMPCh: niedozwolone inne niż TNF
	ADA, n=151	48,6 (12,9)	m: 85 (56,3)	46	bd	bd	7,4 (6,0)	23,9 (17,3)	14,3 (12,2)	50/12 (otrzymywał koetykostatydę lub LMPCh)	wykluczone	0 TNF: 77 (51,0) KS: dozwolone (dawka ekwiwalenta ≤ 10 mg przed zoniem/dzień) inne LMPCh: niedozwolone inne niż TNF
Genovese 2007	PLA, n=49	47,7 (11,3)	m: 35 (56,3)	bd	bd	bd	bd	29,3 (19,1)	19,4 (14,1)		wykluczone	0 TNF: 23 (46,9) KS: 9 (18,4) (dawka ekwiwalenta ≤ 10 mg przed zoniem/dzień) inne LMPCh: 33 (57,3)
	ADA, n=51	50,4 (11,0)	m: 25 (51,0)	bd	bd	bd	bd	25,3 (19,3)	19,2 (10,9)		wykluczone	0 TNF: 24 (47,1) KS: 4 (7,8) (dawka ekwiwalenta ≤ 10 mg przed zoniem/dzień)

Cosentyx® (sekalinumab) 150 mg w leczeniu tSZ – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [średnia (SD)]	Płeć [n (%)] ^a	Pacjenci, u których histeryczna zawrota głowy była przyczyną wycofania z danej grupy			Średnia liczba zdarzeń w [średnia (SD)]		Bardziej często skrzyżowanie i pacjenci skrzyżowani [n (%)]	Ważniejsze stosowanie TIV-163 [n (%)]	Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]	
				%	PASI ≤ 10 [n (%)]	PASI > 10 [n (%)]	Wyjściowe wartości PASI: średnia (SD)	boleźnych				obrzekowych
SPIRIT-F1	FLA, n=106	50,6 (12,3)	m: 49 (45,3)	67,7	b.d.	b.d.	6,2 (7,9)	19,2 (13,0)	10,6 (7,3)	27 (25,5)!	wykluczone	inne LMPCh: 33 (34,7) NTX: 59 (55,7) KS: b.d. (dozwolone o ile dawka stabilna) inne LMPCh: dozwolone w dawkach i interwałach ustalonych
	ADA, n=101	48,6 (12,4)	m: 51 (50,5)	72,3	b.d.	b.d.	5,5 (6,9)	19,3 (13,0)	9,9 (6,9)	9 (8,9)!	wykluczone	NTX: 57 (56,4) KS: b.d. (dozwolone o ile dawka stabilna) inne LMPCh: dozwolone w dawkach i interwałach ustalonych
Etanercept vs placebo												
Phase 2000	FLA, n=30	43,5 (24,6) ^{aa}	m: 29 (56,8)	63,3	b.d.	b.d.	6,0 (1,5-17,7) ^a				0 (0,0)	NTX: 14 (46,6) KS: 12 (40) inne LMPCh: niedozwolone inne ni2 NTX
	ETA, n=30	46,0 (30,7) ^{aa}	m: 18 (60,0)	63,3	b.d.	b.d.	10,1 (2,3-30,0) ^a				0 (0,0)	NTX: 77 (51,0) KS: 6 (20) inne LMPCh: niedozwolone inne ni2 NTX
Phase 2004	FLA, n=104	47,3 (21,7) ^{aa}	m: 11 (53,3)	99,6	b.d.	b.d.	b.d.	23	23		b.d.	NTX: 43 (41,3) KS: 16 (15) inne LMPCh: niedozwolone inne ni2 NTX
	ETA, n=101	47,6 (18,7) ^{aa}	m: 47 (45,1)	65,3	b.d.	b.d.	b.d.	23	23		b.d.	NTX: 41 (42,0) KS: 19 (19) inne LMPCh: niedozwolone inne ni2 NTX
Infliximab vs placebo												
IMPACT	FLA, n=52	45,2 (9,7)	m: 30 (57,6)	52,7 ^{aa}	b.d.	b.d.	4,2 (5,8)	20,4	14,7	16 tygodni 30 (100)	b.d.	NTX: 34 (65,4) KS: przy godaniu dostępnym

Badanie	Grupa badania	Wiek (średnia (SD))	Płeć (n (%))	Pacjenci, u których liczby w zakresie co najmniej 3% powyższego			Średnia liczba stawów (średnia (SD))		Bardzo ograniczony czas skrzyżowania u pacjentów skrzyżowanych (n (%))	Wczesne przejście stosowanie TNF-alfa (n (%))	Inne leki stosowane podczas badania (n (%))	
				%	PASI ≤ 10 (n (%))	PASI > 10 (n (%))	Wyświadczone wartości PASI (średnia (SD))	obciążonych				nieobciążonych
IMPACT	IFX (n=52)	45,7 (11,1)	m: 50 (57,6)	42,3 ^a	bd	bd	5,1 (5,9)	25	14,6	bd	(dawka ekwivalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: 41 (79) DTX: 24 (46,2) KS: przy godaniu doustnym (dawka ekwivalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: 33 (63)	
	PLA (n=100)	46,5 (11,3)	m: 51 (51,0)	87	bd	bd	10,2 (9,0) ^c	25,1	14,4	16 tygodni ^b 17	wykluczone	DTX: 45 (45,0) KS: 10 (10) inne LMPCh: niedozwolone inne niż DTX
	IFX (n=100)	47,1 (12,8)	m: 71 (71,0)	85	bd	bd	11,4 (12,7)	24,6	13,9	16 tygodni ^b 9	wykluczone	DTX: 47 (47,0) KS: 15 (15) inne LMPCh: niedozwolone inne niż DTX
Golimumab vs placebo												
CO-REVEAL	PLA (n=113)	47 (10,6)	m: 69 (61)	89,9	bd	bd	3,4 (7,1)	21,9	13,4	16 tygodni ^b 51/113 (45) ^d	wykluczone	DTX: 54 (47,7) KS: 19 (17) inne LMPCh: niedozwolone inne niż DTX
	COL 50 mg (n=146)	45,7 (10,7)	m: 89 (61)	74,6	bd	bd	9,8 (9,6)	24	14,1	16 tygodni ^b 28/146 (28) ^d	wykluczone	DTX: 71 (48,6) KS: 19 (13) inne LMPCh: niedozwolone inne niż DTX

Wzrost danych dotyczących średniego czasu trwania ETS włącznie do badania FUTURE 2 oraz wcześniejszych stosowanych LMPCh, z tego względu nie dostrzeżone tych pacjentów także z innych badań; ^amediana (zakres); ^bpacjenci z wynikiem PASI ≤ 2,5 i przeszli do grupy golimumabu 50 mg; i przeszli do grupy golimumabu 100 mg; i pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16 (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg godaśmiennie) w tygodniu 16; i pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg godaśmiennie) w tygodniu 24; ^c dane przedstawione dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 16 tygodniu (od tygodnia 16, otrzymali aktywne leczenie, pozostał pacjent, którzy uzyskali odpowiedź w 16 tygodniu, aktywne leczenie otrzymali dopiero od 24. tygodnia; ^d 2 pacjentów uprzednio przerwało leczenie z powodu AE (wyczerpania zgody; i pacjent z niewystarczającą odpowiedzią (ang. inadequate responders) w grupie adalimumabu, od 16 do 24. tygodnia otrzymywali placebo ze względu na potrzebę wyeliminowania leku (ang. washout) przed godaniem sekukinumab; i pacjenci z grupy placebo (którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi) otrzymywali (sekukinumab od 16. tygodnia badania.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Selukinumab placebo		Adalimumab placebo					
	FUTURE 2		ADEPT		Genovese 200		SPIRIT-P.1	
	PLA	SEK150	PLA	ADA	PLA	ADA	PLA	ADA
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	98	100	162	153	51	51	106	101
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	98	100	162	151	49	51	106	101
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)] ^a	10 (10,2) ^a	5 (5,0) ^a	13 (8,0) ^a	11 (7,2)	3 (6,1)	1 (1,9)	15 (14,2)	4 (4,0)
Przyczyny nieukończenia [n (%)] ^{b,c,d}								
Brak efektu terapeutycznego		3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (26,7)	0 (0,0)
Pacjenci straceni z obserwacji		0 (0,0)	1 (7,7)	3 (27,3)	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane		0 (0,0)	4 (30,8)	1 (9,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (50,0)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę ^e	b.d.	1 (20,0)	1 (7,7) ^f	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	1 (25,0)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu		1 (20,0)	5 (38,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Zgon		0 (0,0)	2 (15,4)	4 (36,4)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (26,7)	1 (25,0)

^a10 pacjentów z grupy placebo przegrali badanie przed tygodniem 16, 88 pacjentów ukończyło tydzień 16, z czego 5 pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16 i zostali oni przeniesieni do grupy otrzymującej selukinumab (w dawce 150 mg – 27 pacjentów lub 300 mg – 28 pacjentów), pozostałych 33 pacjentów otrzymało aktywne leczenie od 24. tygodnia (selukinumab w dawce 150 mg – 16 pacjentów lub 300 mg – 17 pacjentów); ^bdecyzja pacjenta lub decyzja opiekuna; ^cje przedstawiono jako liczba pacjentów, którzy przegrali badanie z daną przyczyną/liczba pacjentów, którzy przegrali badanie. Wartości podano dla fazy przed sterzyżowaniem (dla 24. tygodnia badania).

	Etanercept vs placebo				Golimumab vs placebo		Infliximab vs placebo			
	Mease 2000		Mease 2004		GO-REVEAL*		IMPACT		IMPACT 2	
	PLA	ETA	PLA	ETA	PLA	GOL50	PLA	IFX	PLA	IFX
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	30	30	104	101	113	146	52	52	100	100
Liczba pacjentów w uwzględnionych w analizie [n]	30	30	104	101	113	146	52	52	100	100
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	4 (13,3)	0 (0,0)	32 (30,8)	9 (7,9)	10/12 (8,8/10,6)	7/9 (4,7/6,2)	2 (3,8)	3 (5,8)	9/2 (9,0/2,0)	12/1 (12/1,0)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]**										
Brak efektu terapeutycznego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	20,0/16,7	1/14,3/11,1	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (2,2/0,0)	0/1 (0,0/50,0)
Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (12,5)	10,0/9,3	1/14,3/11,1	0 (0,0)	1 (33,3)	1/0 (11,1/0,0)	2/0 (16,7/0,0)
Działania niepożądane	3 (75,0)	0 (0,0)	23 (71,9)	5 (62,5)	40,0/33,3	23,6/22,2	1 (50,0)	2 (66,7)	1/1 (11,1/50,0)	5/0 (41,7/0,0)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę**	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (9,4)	1 (12,5)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (22,2/0,0)	1/0 (8,3/0,0)
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	3/5 (30,0/41,7)	3/5 (42,9/55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/1 (33,3/50,0)	4/0 (33,3/0,0)

Wyniki podano dla fazy przed skrztowaniem; *wartości dla 16. tygodnia (przed możliwością skorzystania z early escape) podano z lewej strony ukośnika, wartości do 24. tygodnia – po prawej stronie ukośnika; wszystkie przyczyny po 16. tygodniu są określone jako inne (nie zostały sprecyzowane w publikacji); decyzja pacjenta lub decyzja opiekuna; **udział procentowy został odniesiony do odpowiadających wartości (tj. 16tyg vs 16tyg; 24 tyg vs 24 tyg); *zgodę d 100 pacjentów w grupie etanerceptu do każdej z grup, w 16. tygodniu w grupie golimumabu 47 pacjentów, a w grupie infliximabu 9 pacjentów skorzystało z opcji early escape – dane dla tych pacjentów podano po prawej stronie ukośnika, a dla pozostałych – po lewej; *do 16. tygodnia. **Przedstawione jako liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z daną przyczyną/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie; wartość podano dla fazy przed skrztowaniem (dla 24. tygodnia badania).

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo
	FUTURE 2	ADEPT	Genovese 2007	SPIRIT P1	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT1	IMPACT2	GO-REVEAL
Odpowiedź ACR 20	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR 50	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR 70	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PsARC	(wyniki tylko w ChPL)	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PASI75	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PASI90	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HAQ/HAQ-DI SF-36	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ocena stanu przyczepów ścięgniętych stawów (enthesitis)	+	+	++	++			+	++	++
międrzypalczkowych (dactylitis)	+	+	++	++			+	++	++
DAS28-CRP	+	+	++	++			+	++	++
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	+	+	++	++			+	++	++
inne		+(obserwacje radiograficzne FACIT-F)	+(FACIT-F)	PASI100, ogólna ocena lekarza, %powierzchni ciała zajętej przez	(sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych i	+(obserwacje radiograficzne)	(CRP/OB, ilość spuchniętych i bolesnych stawów)	(sztywność poranna stawów, dodatkowa ocena	(NAPSI, sztywność poranna stawów, ocena

Punkt końcowy*	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo
	FUTURE 2	ADEPT	Genovese 2007	SPIRIT-P1	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT 1	IMPACT 2	GO-REVEAL
				łuszczyce NAPSI, swędzenie w skali NRS	spuchniętych stawów			kluczowych zmian skórnych, ilość spuchniętych i bolesnych stawów	kluczowych zmian skórnych

*nie uwzględniono punktów końcowych niemierzonych w FUTURE 2:

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Metoda badania	Sekalimumab vs placebo		Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Calixtymab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genevee 2007	SPRINT-P	Mease 2004	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Jednośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepy próby	
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Sierzytowane	Równoległe	
Liczba i lokalizacja ośrodków	7 ośrodków (Azja, Australia, Kanada, Europa, USA)	50 ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania)	16 ośrodków w Kanadzie (Stanach Zjednoczonych)	114 ośrodków (Europa, Ameryka Północna, Japonia)	1 ośrodek (Stany Zjednoczone)	7 ośrodków (ze Stanów Zjednoczonych, Kanady)	38 ośrodków (18 ze Stanów Zjednoczonych, 18 z Kanady (22 z Europy))	9 ośrodków (Stany Zjednoczone (Kanada))	36 ośrodków (19 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Europie, 8 w Kanadzie)	
Liczba osób populacji (randomizowane/analiza skut./analiza bezsk.)	397/397/397	15/313/313	102/100/100	Wszyscy, randomizowani: 417/417/415 Grupy ADA (PLA)	60/60/60	205/205/205	405/405/405	104/104/103	200/200/247	

*Badanie nie było projektowane by wykazać różnice pomiędzy adalimumabem a placebo, adalimumab wykorzystywany jest jedynie jako aktywne porównanie dla placebo.

†Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na liczącej 97 osób grupie placebo oraz na liczącej 150 osób grupie złożonej z pacjentów którzy zostali przydzieleni do grupy inflixymabu, tych, którzy skorzystali z early escape w 16 tygodniu oraz którzy przez pomyłkę otrzymali inflixymab

Badanie	Selektumab vs placebo	adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Galiumab vs placebo	Infliximab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genève 2007	SPRIT-P	Mease 2004	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Czas obserwacji	24 tyg (obserwacja godstawowa)	24 tyg (obserwacja godstawowa)	12 tyg (obserwacja godstawowa)	20 / 207 / 207 24 tyg (obserwacja godstawowa)	12 tyg (obserwacja godstawowa)	24 tyg (obserwacja godstawowa)	24 tyg (obserwacja godstawowa)	15 tyg (obserwacja godstawowa)	24 tyg (obserwacja godstawowa)
Populacja	Pacjenci z ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie) poinito leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci ze średnim lub ciężkim ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy), nieodpowiadający na leczenie NLPZ	Pacjenci z średnim lub ciężkim ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, aktywna łuszczyca w wywiadzie) poinito leczenia LMPCh	Pacjenci z ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie), niewymagane wcześniejsze leczenie LMPCh	Pacjenci z ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy) poinito leczenia NLPZ	Pacjenci z ZES (≥ 3 bolesne stawy, obecność zmian łuszczykowych o średnicy ≥ 2 cm) poinito leczenia NLPZ	Pacjenci z aktywnym ZES (≥ 3 oguchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, ujemny czynnik reumatoidalny, łuszczyca, obecność zmian łuszczykowych o średnicy ≥ 2 cm) poinito leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym objawowym wielostawowym (≥ 5 oguchniętych i bolesnych stawów, ESR ≥ 28 mm/h, poziom CRP ≥ 15 mg/l, poziom globuliny albyminowej ≥ 4,5 mg/dl, ujemny czynnik reumatoidalny), poinito leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym ZES (≥ 5 oguchniętych i bolesnych stawów, CRP ≥ 15 mg/l lub poziom globuliny albyminowej ≥ 4,5 mg/dl, łuszczyca, obecność zmian łuszczykowych o średnicy ≥ 2 cm) poinito leczenia LMPCh lub NLPZ
Podawanie (obserwacja)	selektumab w dawce 300 mg (N=100) / 150 mg (N=100) / 75 mg (N=99)	adalimumab 40 mg co 2 tyg (N=153), placebo co 2 tyg	adalimumab 40 mg co 2 tyg (n=51), placebo co 2 tyg	adalimumab 40 mg co 2 tyg (n=101), placebo co 2 tyg (n=105)	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=50), placebo 2 razy	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=101), placebo 2 razy	golimumab 50 mg co 4 tygodnie (n=146), golimumab 100 mg co 4 tygodnie	infliximab 5 mg/kg (n=52), placebo (n=52) w tygodniu 0, 2, 6	infliximab 5 mg/kg (n=100), placebo (n=100) w tygodniu 0, 2, 6

*Tylko 12,3% pacjentów w grupie placebo i 13,9% pacjentów w grupie adalimumabu nie było wcześniej leczonych LMPCh.

†Badanie SPRIT-P1 miało na celu przede wszystkim ocenę skuteczności leczenia ixekizumabem, podawanym dwóm grupom pacjentów (dawka inicjująca 160 mg, a następnie jeden ze schematów podtrzymujących: 80 mg co 2 tygodnie lub 80 mg co 4 tygodnie).

Efficacy	Selukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Infliximab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genovese 2007	SPRINT-P1	Measeg 2000	Measeg 2004	GO-REVEAL	IMPACT-1	IMPACT-2
	w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4 i następnie co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym placebo (n=98) dawkowane w takim samym schemacie jak selukinumab	(N=162)	(n=51)		w tygodniu (n=30)	w tygodniu (n=104)	(N=145) placebo co 4 tygodnie (N=113)	(14)	coaz dawki podtrzymujące w tygodniu 14 (22)
Szczegółowy protokół badania	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Wzajemność grupy	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, Novartis	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Eli Lilly and Company	Opisany, Immunex Corporation (obecnie Amgen)	Opisany, Immunex Corporation (obecnie Amgen)	Opisany, Centocor Research and Development Inc. (Schering-Plough (obecnie Janssen Biotech))	Opisany, Centocor Inc. (Schering-Plough Research Institute (obecnie Janssen Biotech))	Opisany, Centocor Inc. (Schering-Plough (obecnie Janssen Biotech))
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej jedną	Tak Analiza skuteczności: (bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Tak Analiza skuteczności: (bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną	Tak Analiza skuteczności: (bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci)	Tak Analiza skuteczności: (bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci

Badanie	Selektinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Galma 1mg vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genève 2007	SPRINT-P	Mease 2001	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Higocza	dawinę leku H: superiority Wyższa skuteczność selektinumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność inaktywnej leku przeciw adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność galimumabu 50 i 100 mg niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność inflixymabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność inflixymabu niż placebo

*Badanie nie było projektowane, by wykazać różnice pomiędzy adalimumabem a placebo, adalimumab wykorzystywany jest jedynie jako aktywne porównanie dla placebo.

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

W celu zidentyfikowania badań zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów w rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health na stronie <https://clinicaltrials.gov/>, posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *secukinumab*, *Cosentyx*, *AIN457*, *AIN 457*, *AIN-457*, *interleukin-17*, *interleukin 17*, *IL-17*, *IL 17*, *IL17* i *Psoriatic Arthritis*. Pod uwagę brano wyłącznie badania kontrolowane i randomizowane, w których sekukinumab porównywano ze zdefiniowanymi w PICO komparatorami. Pominięto badania, w których grupy interwencji i kontroli przyjmowały ten sam lek (sekukinumab) w różnych dawkach.

Tabela 216. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Forma badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Status	Zidentyfikowane publikacje
NCT01392326	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Secukinumab to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis	III/4	Secukinumab (75 mg) Secukinumab (150 mg)	Placebo	Tak	Badanie zakończone	Mesise PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Nash P, Priory L, Yuan J, Richards HB, Mypafi S; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679.

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Intervencja	Komparator	Wymiana na stronie rejestracji	Status	Zidentyfikowanie w publikacji
NCT01989468	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis	III	Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Placebo	Nie	Wg informacji na stronie badanie trwa nadal, ale rekrutacja nowych uczestników została zakończona	Brak na stronie ClinicalTrials.gov
NCT02745080	A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis (EXCEED 1)	III	Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Adalimumab (40 mg)	Nie	Rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta	Brak na stronie ClinicalTrials.gov
NCT02771210	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy in the Treatment of Entesitis at the Achilles Tendon up to 1 Year in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) and Axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES)	III	Indukcja: 4 x Sekukinumab (150 mg) lub 4 x Sekukinumab (300 mg) Podtrzymanie: Sekukinumab (150 mg) lub Sekukinumab (300 mg)	Indukcja: 4x placebo Podtrzymanie: Sekukinumab (150 mg) lub Sekukinumab (300 mg)	Nie	Rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	komparator	Wyniki na stronie rejestru	Status	Zidentyfikowane publikacje
NCT01752634	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis	III	Sekukinumab (75 mg) Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Placebo	Nie	Wg informacji na stronie badanie trwa nadal, rekrutacja nowych uczestników została zakończona	McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Conaghan PG, Gattlieb AB, Richards H, Pincus L, Ligozio G, Patelkar M, Mporu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
NCT02404350	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Multi-center Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg and 300 mg) in Prefilled Syringe to Demonstrate Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety, and Tolerability up to 2 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5)	III	Sekukinumab (150 mg) bez fazy indukcyjnej Sekukinumab (150 mg) z fazą indukcyjną Sekukinumab (300 mg)	Placebo -> Sekukinumab (150 mg lub 300 mg)	Nie	Trwa rekrutacja uczestników	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Intervencja	Komparator	Wymiana stron rejestracji	Status	Zidentyfikowanie publikacji
NCT02662985	A 52-week, Multicenter Study to Assess the Time Course of Response to Secukinumab on Joint Inflammation Using Power Doppler Ultrasonography in Patients With Active Psoriatic Arthritis	III	Sekukinumab (150 mg) lub Sekukinumab (300 mg)	Placebo / Sekukinumab (150 mg lub 300 mg)	Nie	Rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta	Brak na stronie ClinicalTrials.gov
NCT02294227	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg) in Pre-filled Syringe, With or Without Loading Regimen, to Demonstrate Efficacy, Safety and Tolerability up to 2 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 4)	III	Sekukinumab (150 mg) bez fazy indukcyjnej / Sekukinumab (150 mg) z fazy indukcyjnej	Placebo	Nie	Wg informacji na stronie badanie trwa nadal, ale rekrutacja nowych uczestników została zakończona	Brak na stronie ClinicalTrials.gov
NCT02721966	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement (MAXIMISE)	III	Sekukinumab (150 mg) lub Sekukinumab (300 mg)	Placebo / Sekukinumab (150 mg z indukcją lub 300 mg bez indukcji)	Nie	Rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta	Brak na stronie ClinicalTrials.gov
NCT00809614	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multi-center Proof-of-concept Study to Assess the Efficacy of AIN457 in Patients With Psoriatic Arthritis	II	AIN457 (sekukinumab w podaniu dożylnym)	Placebo (w podaniu dożylnym)	Tak	Badanie zakończone	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

*Badanie niewłażone do analizy ze względu na dożylne podanie co najmniej 1 dawki sekukinumabu.

W celu zidentyfikowania badań, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w rejestrze badań klinicznych EU Clinical Trials Register na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *secukinumab*, *Cosentyx*, *AIN457*, *interleukin-17* i *Psoriatic Arthritis*. Pod uwagę brano wyłącznie badania kontrolowane i randomizowane, w których sekukinumab porównywano ze zdefiniowanymi w PICO komparatorami. Pominięto badania, w których grupy interwencji i kontroli przyjmowały ten sam lek (sekukinumab) w różnych dawkach.

Tabela 217. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych EU Clinical Trials Register na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

EudraCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Status
2013-001241-13	A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis.	III	Sekukinumab (75 mg) Sekukinumab (150 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершенe
2015-002394-33	A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis.	III	Sekukinumab (150 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершенe
2012-004439-22	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in pre-filled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis.	III	Sekukinumab (75 mg) Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершенe
2011-000276-34	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis.	III	Sekukinumab (150 mg) podanie doustne + podskórne	Placebo	Nie	Badanie zakończane
2014-003849-10	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading	III	Sekukinumab (150 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершенe

EudraCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wynik na stronie rejestru	Status
	regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4)					
2013-004002-25	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis	III	Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершене
2015-000050-38	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5)	III	Sekukinumab (150 mg) Sekukinumab (300 mg)	Placebo	Nie	Badanie niezaвершене
2008-002629-27	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis	II	AIN457 (sekukinumab) w podaniu dożylnym	Placebo	Nie	Badanie zakończone przed czasem określonym w protokole

Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji do spraw Leków, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cosentyx® (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienia) przebiegające z zapaleniem nosa i gardła oraz nieżytem nosa. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego. Ze względu na fakt, że Cosentyx® może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji, nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnymi, aktywnymi infekcjami, np. takimi jak gruźlica [EMA].

URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx®.

FDA/Me dWatch

Na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx®.

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (stan na dzień 19.07.2016 r.) odnaleziono sześć raportów (zgłoszonych przez trzy kobiety i trzech mężczyzn) dotyczących działań niepożądanych pojawiających się podczas stosowania sekukinumabu.

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

- krwiak w miejscu podania: 1,
- infekcje i zarażenia pasożytnicze: 3,
- spadek liczby płytek krwi: 1,
- wzrost stężenia białka C-reaktywnego: 1,

- bezsenność: 1,
- duszność: 1 [Lareb].

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Na stronie internetowej MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx®.

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 403 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Cosentyx (do czerwca 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (131 przypadków), zaburzenia ogólne istany w miejscu podania (111 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (107 przypadków) oraz zaburzenia żółdkowo-jelitowe (74 przypadki) [ADR Reports].

DrugLib

Na stronie internetowej DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx®.

Aneks 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tabela 218. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaslepienie badaczy badanych	Zaslepienie oceny efektowności	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu systematycznego*
Sekukinumab vs placebo							
FUTURE 2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Adalimumab vs placebo							
ADEPT	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Genovesa 2007	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
SPRIT-P1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Etanercept vs placebo							
Mease 2000	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Mease 2004	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie	niskie ****	wysokie
Inflixymab vs placebo							
IMPACT	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

*niskie/wysokie ryzyko błędu systematycznego.

niskie/wysokie/nieznane ryzyko błędu systematycznego.

*opis niektórych wyników w tekście bez podania dokładnych wartości.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i badanych	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu systematycznego
IMPACT 2	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Golimumab vs placebo							
GO-REVEAL	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznanie ryzyko błędu systematycznego
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznanie ryzyko błędu systematycznego
- Zasłepienie badaczy i badanych
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako zasłepione, ale nieznaną metodą zasłepienia – nieznanie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie niezasłepione, zasłepione niepoprawnie lub brak danych na temat zasłepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Zasłepienie oceny efektów
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - ocena efektów opisana jako zasłepiona, ale nieznaną metodą zasłepienia – nieznanie ryzyko błędu systematycznego
 - ocena efektów niezasłepiona, zasłepiona niepoprawnie lub brak danych na temat zasłepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane
 - utrata z obserwacji nie zmieniająca wyniku porównania lub istotności statystycznej – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - utrata z obserwacji potencjalnie zmieniająca wynik porównania lub istotności statystycznej – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - raportowanie wyników dla wszystkich zadeklarowanych w projekcie badania punktów końcowych - niskie ryzyko błędu systematycznego

- brak wyników dla jednego lub więcej punktów końcowych deklarowanych w projekcie badania – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanie ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Tabela 219 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Zasłepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metod zasłepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Sekukinumab vs placebo						
FUTURE 2	1	1	1	1	1	5
Adalimumab vs placebo						
ADEPT	1	0	1	0	1	3
Genovesé 2007	1	1	1	0	1	4
SPIRIT-PL	1	1	1	1	1	5
Etanercept vs placebo						
Mease 2000	1	0	1	1	1	4
Mease 2004	1	0	1	1	1	4
Inflixymab vs placebo						
IMPACT	1	0	1	1	1	4
IMPACT 2	1	1	1	1	1	5
Golimumab vs placebo						
GO-REVEAL	1	1	1	0	1	4

Aneks 12. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR*

Tabela 220. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR*

Pytanie	Odpowiedź				
	Ungprasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Llorca 2016
<p>1. Czy badanie zamierzone a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, aktywności dotyczącej badania lub informacje dotyczące wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Nie	Tak (przegląd stanowi aktualizację wytycznych EULAR z 2011 roku, dotyczących leczenia ŁS)	Nie	Nie	Nie
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby prowadzą selekcję badań, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie (wyraźnie zaznaczono, że selekcji badań dokonała jedna osoba)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie	Nie (brak informacji, ile osób pracowało nad przeglądem, choć opis wskazuje, że co najmniej 2)
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukanie powinno zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz podać dokładnie jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam gdzie to</p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie

Pytanie	Odpowiedz				
	Unger & Serf 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
<p>możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p> <p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej”, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestrby badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p> <p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p>					
	Nie	Tak (przeoglądano materiały konferencyjne)	Nie	Tak (przeoglądano bazy danych klinicznych, strony internetowe, poproszono również producenta leku o informacje uzupełniające)	Nie
	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Pytanie	Odpowiedź				
	Ungprasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogły one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku, gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.	(brak informacji odnośnie opracowań wykluczonych)	(brak informacji odnośnie opracowań wykluczonych)	(brak informacji odnośnie opracowań wykluczonych)		
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrownotnych powinny zostać przedstawione w formie zaopiniowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje dotyczące innych schorzeń). Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? Uwaga: może to być narzędzie oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).	Tak (jakość badań oceniono w skali Jadad)	Tak (oceniono ryzyko popełnienia błędów systematycznego)	Tak (oceniono ryzyko popełnienia błędów systematycznego)	Nie	Nie
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do”	Tak (autorzy ocenili jakość włączonych badań w skali Jadad jako wysoką)	Nie	Nie	Nie	Nie

Pytanie	Odpowiedź				
	Ungprasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
<p>przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>	<p>wszystkie badania uzyskały ≥ 3 punktów w skali Jadad)</p>				
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania meta-analizy worników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać meta-analizy ze względu na heterogeniczność badań.</p>	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji opublikacji (ang. publication bias)? Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkema). Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencji opublikacji, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p>	Nie (opisano możliwy konflikt)	Nie (opisano możliwy konflikt)	Nie (opisano możliwy konflikt)	Nie można odpowiedzieć (autorzy)	Nie można odpowiedzieć (autorzy)

Pytanie	Odpowiedź				
	Ungprasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	interesów, jednak nie podano źródeł finansowania	interesów, jednak nie podano źródeł finansowania	interesów, jednak nie podano źródeł finansowania	zadeklarowali brak finansowania	zadeklarowali brak finansowania
Podsumowanie wyników	6/11	6/11	5/11	3/11	0/11
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy, przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” – należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania, lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.					

*tłumaczenie własne, nie odnaleziono oficjalnego dokumentu z tłumaczeniem skali AMSTAR na język polski.

Aneks 13. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu

W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu, stosowanego w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki opracowano na podstawie kontynuacji badania FUTURE 2.

W badaniu oceniano 397 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do sekukinumabu i otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0, 1, 2, i 3, a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 4. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16, (wczesna zmiana leczenia, ang. *early escape*) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. Badanie FUTURE 2 było kontynuowane do 52. tygodnia (od 24 tygodnia, jak wspomniano powyżej, wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab). W 52 tygodniu, 335* (84%) z 397 pacjentów pozostało w badaniu. W tabeli poniżej podano przyczyny nieukończenia badania.

Tabela 221. Przyczyny nieukończenia badania (24.-52. tydzień).

Analizowana grupa	Pacjenci oryginalnie przydzieleni do grupy SEK 150 mg	Pacjenci przydzieleni do PLA, którzy nie wykazali odpowiedzi w tygodniu 16, i otrzymali aktywne leczenie od 16. tygodnia	Pacjenci przydzieleni do PLA, którzy wykazali odpowiedź w tygodniu 16, i otrzymali aktywne leczenie od 24. tygodnia
	Sekukinumab 150 mg	Sekukinumab 150 mg	Sekukinumab 150 mg
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 24. tydzień [n]	95	27	16
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 52. tydzień [n]	86	26	15
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie	9 (9,5)	1 (3,7)	1

*łącznie wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu (w tym również pacjenci przyjmujący sekukinumab w dawce 75 mg).

Analizowana grupa	Pacjenci oryginalnie przydzieleni do grupy SEK 150 mg	Pacjenci przydzieleni do PLA, którzy nie wskazali odpowiedzi w tygodniu 16 i otrzymali aktywne leczenie od 16. tygodnia	Pacjenci przydzieleni do PLA, którzy wskazali odpowiedź w tygodniu 16 i otrzymali aktywne leczenie od 24. tygodnia
	Sekukinumab 150 mg	Sekukinumab 150 mg	Sekukinumab 150 mg
między 24. a 52. tygodniem [n (%)]			
Przyczyny nieukończenia badania [n (n/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie pomiędzy 24. a 52. tygodniem (%))]			
Brak efektu terapeutycznego	3 (33,3)	1 (100,0)	1 (100,0)
Zdarzenia niepożądane	1 (11,1)		
Decyzja lekarza	1 (11,1)		
Decyzja pacjenta lub opiekuna	4 (44,4)		
Niezgodność z leczeniem stosowanym w badaniu			

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności sekukinumabu (52 tygodnie). Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności zostały przedstawione w grupie pacjentów, którzy oryginalnie (na początku badania) zostali przydzieleni do grup otrzymujących sekukinumab (w dawce 150 bądź 300 mg, poniżej przedstawiono wyniki tylko dla grupy 150 mg). W przypadku pacjentów utraconych z obserwacji zakładano brak odpowiedzi (zmiennie kategoryczne) lub średnią zmianę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (zmiennie ciągłe).

Tabela 222. Sekukinumab - długoterminowa skuteczność

Ocenił punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg	
ACR20 n/N (%)	64/100 (64,0)
ACR50 n/N (%)	39/100 (39,0)
ACR70 n/N (%)	20/100 (20,0)
PA S175 n/N (%)*	33/58 (56,9)
PA S190 n/N (%)*	25/58 (43,1)
Ustąpienie dactylitis n/N (%) (szw. palce kielbaskowate)	21/32 (65,6)
Ustąpienie entezitis n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgniętych)	31/64 (48,4)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,69 (0,12)
SF36-PCS średnia (SE)	6,65 (0,79)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,47 (0,05)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitarami TNE, alfa	

Oceniany punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg
ACR20 n/N (%)	50/63 (79,4)
ACR50 n/N (%)	31/63 (49,2)
ACR70 n/N (%)	15/63 (23,8)
PASI75 n/N (%)*	22/36 (61,1)
PASI90 n/N (%)*	16/36 (44,4)
Ustąpienie dactylitis n/N (%) (tzw. palce kielbaskowate)	15/21 (71,4)
Ustąpienie enthesitis n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgniętych)	21/37 (56,8)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,87 (0,14)
SF36-PCS średnia (SE)	8,11 (0,95)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,54 (0,06)

*punkty oceniane w grupie pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała.

Podsumowując, odpowiedź ACR20 w 24 tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało 51% pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg. Odpowiedź ACR20 w 52 tygodniu stwierdzono u 64% pacjentów. Sekukinumab jest skuteczny zarówno u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i u tych, którzy wykazali nietolerancję lub oporność na tę grupę leków.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa sekukinumabu - patrz tabela poniżej.

Tabela 223 Sekukinumab - długoterminowe bezpieczeństwo (okres od początku badania do 52. tygodnia).

Zdarzenia niepożądane	Sekukinumab 150 mg N = 143 n (liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
Ogółem	117 (209,0)
Powazne	8 (5,1)
(Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych)**	91 (1,6%)
Infekcje lub zakażenia	82 (86,7)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane***	
Infekcje górnych dróg oddechowych	25 (17,6)
Zapalenie nosogardzieli	18 (12,3)
Biegunka	8 (5,1)
Ból głowy	10 (6,5)
Nudność	8 (5,2)
Zapalenie zatok	3 (3,8)
Łuszczycowe arthropatie	10 (6,5)
Zakażenie dróg moczowych	6 (3,9)
Krwioność	4 (2,5)
Wymioty	4 (2,5)

*pacjenci losowo przydzieleni do grup otrzymujących sekukinumab na początku badania oraz pacjenci losowo przydzieleni do placebo na początku badania, którzy od 16. bądź 24. tygodnia (w zależności od statusu odpowiedzi na leczenie) otrzymywali aktywne leczenie; **n(%); ***zdarzenia występujące z częstością co najmniej 5 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	20
Tabela 2. Włączone opracowania wtórne.....	31
Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	52
Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	53
Tabela 5. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	53
Tabela 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	53
Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	54
Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	54
Tabela 9. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	55
Tabela 10. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	55
Tabela 11. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kielbaskowatych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	56
Tabela 12. Zmiana wyniku <i>dactylitis</i> (tzw. palce kielbaskowate) w 16. tygodniu leczenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	56
Tabela 13. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	56
Tabela 14. Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenie przyczepów ścięgnistych) w 16. tygodniu leczenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	57
Tabela 15. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	57
Tabela 16. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	58
Tabela 17. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	58
Tabela 18. Zmiana wyniku SF36-MCS w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	59
Tabela 19. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	59
Tabela 20. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	60
Tabela 21. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	60
Tabela 22. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	60

Tabela 23. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	61
Tabela 24. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	61
Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kciężkowatych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	62
Tabela 26. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniowych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	62
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	63
Tabela 28. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab 150 mg vs.....	64
Tabela 29. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	64
Tabela 30. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	64
Tabela 31. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab 150 mg vs placebo.....	65
Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	67
Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	68
Tabela 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	69
Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	70
Tabela 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	71
Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	72
Tabela 38. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	72
Tabela 39. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	74
Tabela 40. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniowych) – adalimumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	75
Tabela 41. Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenie przyczepów ścięgniowych) w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	75
Tabela 42. Zmiana wyniku DAS28-CRP – adalimumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	75
Tabela 43. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	76
Tabela 44. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	76
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.....	78
Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.....	79
Tabela 47. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.....	80
Tabela 48. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	81
Tabela 49. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.....	82

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza	87
Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	88
Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	89
Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	89
Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	90
Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	90
Tabela 56. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo	91
Tabela 57. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept vs placebo	91
Tabela 58. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – etanercept vs placebo	92
Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo	93
Tabela 60. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo	94
Tabela 61. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo	94
Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 12. tydzień – infliksymab vs placebo	97
Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo	98
Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-16. tydzień – infliksymab vs placebo	99
Tabela 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo	100
Tabela 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	100
Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	100
Tabela 68. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo	101
Tabela 69. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo	101
Tabela 70. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo	102
Tabela 71. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo	102
Tabela 72. Zdarzenia niepożądane ogółem – infliksymab vs placebo	103
Tabela 73. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo	103
Tabela 74. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo	104
Tabela 75. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo	105
Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo	106

Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	107
Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	107
Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	107
Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	108
Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	108
Tabela 82. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	109
Tabela 83. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	109
Tabela 84. Zmiana wyniku DAS28-CRP – golimumab 50 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	109
Tabela 85. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	110
Tabela 86. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	110
Tabela 87. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 88. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 89. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 90. Infekcje lub zakażenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 91. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	113
Tabela 92. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	115
Tabela 93. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	115
Tabela 94. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	116
Tabela 95. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	116
Tabela 96. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	117
Tabela 97. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	117
Tabela 98. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	118
Tabela 99. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	118
Tabela 100. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	119

Tabela 101. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	119
Tabela 102. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	120
Tabela 103. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	120
Tabela 104. Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	121
Tabela 105. Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	121
Tabela 106. Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	122
Tabela 107. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	122
Tabela 108. Zmiana wyniku SF36-PCS – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	123
Tabela 109. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	124
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	125
Tabela 111. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	126
Tabela 112. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	126
Tabela 113. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	126
Tabela 114. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	127
Tabela 115. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	127
Tabela 116. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	128
Tabela 117. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	128
Tabela 118. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	129
Tabela 119. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	129
Tabela 120. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	131
Tabela 121. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	131
Tabela 122. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	132

Tabela 123. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	133
Tabela 124. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	134
Tabela 125. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	134
Tabela 126. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	135
Tabela 127. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	135
Tabela 128. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	136
Tabela 129. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	136
Tabela 130. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie.....	137
Tabela 131. Zmiana wyniku SF36-PCS – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie.....	137
Tabela 132. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	139
Tabela 133. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	139
Tabela 134. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	139
Tabela 135. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	140
Tabela 136. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	140
Tabela 137. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	141
Tabela 138. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	143
Tabela 139. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	143
Tabela 140. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	144
Tabela 141. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	144
Tabela 142. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	145
Tabela 143. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	145
Tabela 144. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	146
Tabela 145. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	146

Tabela 146. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	147
Tabela 147. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	147
Tabela 148. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	148
Tabela 149. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	148
Tabela 150. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	149
Tabela 151. Zmiana wyniku SF36-PCS – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	150
Tabela 152. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	151
Tabela 153. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	151
Tabela 154. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	152
Tabela 155. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	152
Tabela 156. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	153
Tabela 157. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	153
Tabela 158. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	153
Tabela 159. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	154
Tabela 160. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	155
Tabela 161. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	156
Tabela 162. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	157
Tabela 163. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	157
Tabela 164. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	158
Tabela 165. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	158
Tabela 166. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	159
Tabela 167. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	159

Tabela 168. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	160
Tabela 169. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	160
Tabela 170. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	161
Tabela 171. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	161
Tabela 172. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	162
Tabela 173. Zmiana wyniku SF36-PCS – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	162
Tabela 174. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	163
Tabela 175. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	164
Tabela 176. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	165
Tabela 177. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	165
Tabela 178. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	165
Tabela 179. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	166
Tabela 180. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	166
Tabela 181. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	167
Tabela 182. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	167
Tabela 183. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	168
Tabela 184. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	168
Tabela 185. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne dychotomiczne.....	172
Tabela 186. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne ciągłe.....	173
Tabela 187. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	175
Tabela 188. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	175
Tabela 189. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne ciągłe.....	176
Tabela 190. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	177

Tabela 191. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	178
Tabela 192. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne ciągłe.....	178
Tabela 193. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	180
Tabela 194. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	180
Tabela 195. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne ciągłe.....	181
Tabela 196. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	182
Tabela 197. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	183
Tabela 198. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne ciągłe.....	183
Tabela 199. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs placebo.....	184
Tabela 200. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: iloraz szans.....	186
Tabela 201. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	186
Tabela 202. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: iloraz szans.....	188
Tabela 203. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: różnica ryzyka.....	188
Tabela 204. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: iloraz szans.....	189
Tabela 205. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: różnica ryzyka.....	189
Tabela 206. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: iloraz szans.....	190
Tabela 207. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	190
Tabela 208. Strategia przeszukiwania bazy <i>Medline</i> (poprzez <i>PubMed</i>) – data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	204
Tabela 209. Strategia przeszukiwania bazy <i>Cochrane Library</i> – data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	205
Tabela 210. Strategia przeszukiwania bazy <i>EMBASE</i> – data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	206
Tabela 211. Strategia przeszukiwania bazy <i>Medline</i> (poprzez <i>PubMed</i>) – data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	206
Tabela 212. Strategia przeszukiwania bazy <i>Cochrane Library</i> – data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	207
Tabela 213. Strategia przeszukiwania bazy <i>EMBASE</i> – data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	207

Tabela 214. Prace wykluczone z analizy badań pierwotnych.....	214
Tabela 215. Prace wykluczone z analizy badań wtórnych.....	217
Tabela 216. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health na stronie ClinicalTrials.gov.....	237
Tabela 217. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych EU Clinical Trials Register na stronie https://www.clinicaltrialsregister.eu	242
Tabela 218. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane.....	246
Tabela 219. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.....	248
Tabela 220. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR.*.....	249
Tabela 221. Przyczyny nieukończenia badania (24.-52. tydzień).....	254
Tabela 222. Sekukinumab – długoterminowa skuteczność.....	255
Tabela 223. Sekukinumab – długoterminowe bezpieczeństwo (okres od początku badania do 52. tygodnia).....	256

Spis rysunków

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.....	28
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.....	29
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	67
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	68
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	68
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	69
Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	69
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	70
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	70
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	71
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	71
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	72
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	73
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	73
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	74
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	74
Rysunek 17. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	76
Rysunek 18. Zmiana wyniku SF-36 PCS w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	77
Rysunek 19. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	78
Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	78
Rysunek 21. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	79
Rysunek 22. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	79

Rysunek 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	80
Rysunek 24. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	80
Rysunek 25. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	81
Rysunek 26. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	81
Rysunek 27. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	83
Rysunek 28. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	84
Rysunek 29. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	84
Rysunek 30. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	84
Rysunek 31. Biegunka – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	84
Rysunek 32. Biegunka – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	85
Rysunek 33. Ból głowy – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	85
Rysunek 34. Ból głowy – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	85
Rysunek 35. Łuszczycowe artropatie – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	85
Rysunek 36. Łuszczycowe artropatie – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	86
Rysunek 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	88
Rysunek 38. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	88
Rysunek 39. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	89
Rysunek 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	89
Rysunek 41. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	93
Rysunek 42. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	93
Rysunek 43. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	95
Rysunek 44. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	95
Rysunek 45. Ból głowy – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	95
Rysunek 46. Ból głowy – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	95

Rysunek 47. Zapalenie zatok – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	96
Rysunek 48. Zapalenie zatok – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	96
Rysunek 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 12. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	98
Rysunek 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 12. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	98
Rysunek 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	99
Rysunek 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-6. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	99
Rysunek 53. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	104
Rysunek 54. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	104

Piśmiennictwo

Identyfikator	Przypis
ADR Reports	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages [dostęp: 01.06.2016].
Analiza CADTH	Wyniki analizy CADTH: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf [Dostęp: 30.08.16]
Analiza G-BA/IQWiQ	Wyniki analizy G-BA/IQWiQ (notka prasowa w języku ang. i streszczenie w języku niemieckim): https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/secukinumab-in-active-ankylosing-spondylitis-or-psoriatic-arthritis-added-benefit-not-proven.7210.html [Dostęp: 15.07.16]
Analiza HAS	Wyniki analizy HAS: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14978_COSENTYX_RP_PIC_EL_Avis2_CT14978.pdf [Dostęp 15.07.16]
Analiza NHSC	Wyniki analizy NHSC: http://www.hsri.cnh.ac.uk/topics/secukinumab-for-active-and-progressive-psoriatic-arthritis/ [Dostęp 15.07.16]
Analiza PBAC	Wyniki analizy PBAC: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/secukinumab-psa-psd-march-2016.pdf [Dostęp 15.07.16]
APD Cosentyx	[Redacted]
AWA Cimzia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.11.2016 Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cosentyx:
ChPL Cosentyx	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp: 01.06.2016].
Cochrane	http://handbook.cochrane.org/ [dostęp: 01.06.2016].
Gottlieb 2013	Gottlieb A, Sigurgueirsson B, Bluvett A, Myfofu S, Martin R, Papavassiliis C. Secukinumab shows substantial improvement in both psoriasis symptoms and physical functioning in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with psoriatic arthritis: A subanalysis of phase 3 multicentre, double-blind, placebo-controlled study [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2013;65(Supp):S136.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996 Feb;17 (1):1-12.
Lareb	http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?drug=COSENTYX%20%28SECUKINUMAB%29&formGroup=injectie&atc=L04AC10&lang=en [dostęp: 01.06.2016].
McInnes 2014	McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014;73:349–356.
Mease 2014	Mease P, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab, a Human anti-interleukin-17A monoclonal antibody. <i>Arthritis Rheum</i> . 2014;66: S423–S424.
Mease 2015	Mease P. A short history of biological therapy for psoriatic arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S104-8. Epub 2015 Oct 15.
skala AMSTAR	http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 01.06.2016].