

Cosentyx® (sekukinumab) w dawce 300 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	14
Streszczenie	16
1 Cel pracy	22
2 Metodyka	24
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	24
2.2 Kryteria włączenia do opracowania	25
2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	26
2.4 Strategia ekstrakcji danych	28
2.5 Ocena jakości badań klinicznych	28
2.6 Skuteczność leczenia	29
2.7 Bezpieczeństwo leczenia	29
3 Wyniki przeglądu systematycznego	31
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	31
3.2 Opracowania wtórne	34
3.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych	41
3.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego - skala Cochrane	42
3.3.1.1 Błąd selekcji (<i>selection bias</i>)	42
3.3.1.2 Błąd wykonania (<i>performance bias</i>)	43
3.3.1.3 Błąd detekcji (<i>detection bias</i>)	43
3.3.1.4 Błąd utraty (<i>attrition bias</i>)	43
3.3.1.5 Błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)	44
3.3.1.6 Ocena ogólna	44
3.3.2 Ryzyko błędu systematycznego - skala Jadad	44

3.4	Ocena przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR	46
3.5	Wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji HTA	46
3.5.1	CADTH	47
3.5.2	G-BA/IQWiQ	47
3.5.3	HAS	48
3.5.4	NHSC	49
3.5.5	PBAC	49
4	Analiza wyników badań pierwotnych	51
4.1	Sekukinumab vs placebo	55
4.1.1	Skuteczność	55
4.1.1.1	Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg	56
4.1.1.1.1	Odpowiedź ACR20	56
4.1.1.1.2	Odpowiedź ACR50	57
4.1.1.1.3	Odpowiedź ACR70	58
4.1.1.1.4	Odpowiedź PsARC	58
4.1.1.1.5	Odpowiedź PASI75	59
4.1.1.1.6	Odpowiedź PASI90	59
4.1.1.1.7	Ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kielbaskowatych)	59
4.1.1.1.8	Zmiana wyniku <i>dactylitis</i> (tzw. palce kielbaskowate)	60
4.1.1.1.9	Ustąpienie <i>enthesiis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych)	60
4.1.1.1.10	Zmiana wyniku <i>enthesiis</i> (zapalenie przyczepów ścięgniastych)	61
4.1.1.1.11	Zmiana wyniku DAS28-CRP	61
4.1.1.1.12	Zmiana wyniku HAQ-DI	61
4.1.1.1.13	Zmiana wyniku SF36-PCS	62
4.1.1.1.14	Zmiana wyniku SF-36-MCS	62
4.1.1.2	Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa	63

4.1.1.2.1	Odpowiedź ACR20	63
4.1.1.2.2	Odpowiedź ACR50	64
4.1.1.2.3	Odpowiedź ACR70	64
4.1.1.2.4	Odpowiedź PASI75	65
4.1.1.2.5	Odpowiedź PASI90	65
4.1.1.2.6	Ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. pałków kielbasowatych)	66
4.1.1.2.7	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniętych)	66
4.1.2	Bezpieczeństwo	67
4.1.2.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	67
4.1.2.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	68
4.1.2.1.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	68
4.1.2.1.4	Infekcje lub zakażenia	68
4.1.2.1.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	69
4.2	Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego	70
4.2.1	Adalimumab vs placebo	70
4.2.1.1	Skuteczność	70
4.2.1.1.1	Odpowiedź ACR20	71
4.2.1.1.2	Odpowiedź ACR50	73
4.2.1.1.3	Odpowiedź ACR70	75
4.2.1.1.4	Odpowiedź PsARC	76
4.2.1.1.5	Odpowiedź PASI75	77
4.2.1.1.6	Odpowiedź PASI90	78
4.2.1.1.7	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniętych)	79
4.2.1.1.8	Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniętych)	79
4.2.1.1.9	Zmiana wyniku DAS28-CRP	80
4.2.1.1.10	Zmiana wyniku HAQ-DI	80

4.2.1.1.11	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	81
4.2.1.2	Bezpieczeństwa.....	82
4.2.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	82
4.2.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane.....	83
4.2.1.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	84
4.2.1.2.4	Infekcje lub zakażenia.....	85
4.2.1.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	86
4.2.2	Etanercept vs placebo.....	91
4.2.2.1	Skuteczność.....	91
4.2.2.1.1	Odpowiedź ACR20.....	92
4.2.2.1.2	Odpowiedź ACR50.....	93
4.2.2.1.3	Odpowiedź ACR70.....	95
4.2.2.1.4	Odpowiedź PsARC.....	95
4.2.2.1.5	Odpowiedź PASI75.....	95
4.2.2.1.6	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	96
4.2.2.1.7	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	96
4.2.2.2	Bezpieczeństwa.....	96
4.2.2.2.1	Poważne zdarzenia niepożądane.....	97
4.2.2.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	98
4.2.2.2.3	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	98
4.2.3	Inflixymab vs placebo.....	101
4.2.3.1	Skuteczność.....	101
4.2.3.1.1	Odpowiedź ACR20.....	102
4.2.3.1.2	Odpowiedź ACR50.....	103
4.2.3.1.3	Odpowiedź ACR70.....	105
4.2.3.1.4	Odpowiedź PsARC.....	105

4.2.3.1.5	Odpowiedź PASI75	106
4.2.3.1.6	Odpowiedź PASI90	106
4.2.3.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI	106
4.2.3.1.8	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	107
4.2.3.2	Bezpieczeństwo	107
4.2.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	108
4.2.3.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	108
4.2.3.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	108
4.2.3.2.4	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	109
4.2.4	Golimumab vs placebo	110
4.2.4.1	Skuteczność	110
4.2.4.1.1	Odpowiedź ACR20	111
4.2.4.1.2	Odpowiedź ACR50	112
4.2.4.1.3	Odpowiedź ACR70	113
4.2.4.1.4	Odpowiedź PsARC	113
4.2.4.1.5	Odpowiedź PASI75	113
4.2.4.1.6	Odpowiedź PASI90	114
4.2.4.1.7	Zmiana wyniku DAS28-CRP	114
4.2.4.1.8	Zmiana wyniku HAQ-DI	115
4.2.4.1.9	Zmiana wyniku SF36-PCS.....	115
4.2.4.2	Bezpieczeństwo	115
4.2.4.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	116
4.2.4.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	116
4.2.4.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	117
4.2.4.2.4	Infekcje lub zakażenia	117
4.2.4.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	117

4.3	Sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie	118
4.3.1	Skuteczność	118
4.3.1.1	Odpowiedź ACR20	119
4.3.1.2	Odpowiedź ACR50	120
4.3.1.3	Odpowiedź ACR70	121
4.3.1.4	Odpowiedź PsARC	122
4.3.1.5	Odpowiedź PASI75	123
4.3.1.6	Odpowiedź PASI90	124
4.3.1.7	Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniętych)	125
4.3.1.8	Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniętych)	126
4.3.1.9	Zmiana wyniku HAQ-DI	127
4.3.1.10	Zmiana wyniku SF-36-PCS	127
4.3.1.11	Zmiana wyniku DAS28-CRP	128
4.3.2	Bezpieczeństwo	129
4.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	130
4.3.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	130
4.3.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	131
4.3.2.4	Infekcje lub zakażenia	132
4.3.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	133
4.4	Sekukinumab vs etanercept - porównanie pośrednie	135
4.4.1	Skuteczność	135
4.4.1.1	Odpowiedź ACR20	136
4.4.1.2	Odpowiedź ACR50	137
4.4.1.3	Odpowiedź ACR70	138
4.4.1.4	Odpowiedź PsARC	139
4.4.1.5	Odpowiedź PASI75	140

4.4.1.6	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	141
4.4.1.7	Zmiana wyniku SF-36-PCS.....	142
4.4.2	Bezpieczeństwo	142
4.4.2.1	Poważne zdarzenia niepożądane	143
4.4.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	144
4.4.2.3	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	145
4.5	Sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie	146
4.5.1	Skuteczność.....	146
4.5.1.1	Odpowiedź ACR20	147
4.5.1.2	Odpowiedź ACR50	148
4.5.1.3	Odpowiedź ACR70	149
4.5.1.4	Odpowiedź PsARC	150
4.5.1.5	Odpowiedź PASI75	151
4.5.1.6	Odpowiedź PASI90	152
4.5.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	153
4.5.1.8	Zmiana wyniku SF-36-PCS.....	154
4.5.2	Bezpieczeństwo	154
4.5.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	155
4.5.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	156
4.5.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	157
4.5.2.4	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	158
4.6	Sekukinumab vs golimumab - porównanie pośrednie	159
4.6.1	Skuteczność.....	159
4.6.1.1	Odpowiedź ACR20	160
4.6.1.2	Odpowiedź ACR50	161
4.6.1.3	Odpowiedź ACR70	162

4.6.1.4	Odpowiedź PsARC	163
4.6.1.5	Odpowiedź PASI75	164
4.6.1.6	Odpowiedź PASI90	165
4.6.1.7	Zmiana wyniku HAQ-DI.....	166
4.6.1.8	Zmiana wyniku SF-36-PCS.....	167
4.6.1.9	Zmiana wyniku DAS28-CRP.....	167
4.6.2	Bezpieczeństwo	168
4.6.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	169
4.6.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	170
4.6.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	170
4.6.2.4	Infekcje lub zakażenia	171
4.6.2.5	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	172
5	Analiza wyników uzyskanych wśród pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	174
5.1	Metodyka przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	174
5.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.....	175
5.1.2	Strategia przeszukiwania baz danych w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	177
5.2	Wyniki przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	180
5.3	Prace włączone do opracowania w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	181
5.4	Prace wykluczone z opracowania w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	184

5.5	Analiza wyników zidentyfikowanych badań	193
6	Analiza efektywności praktycznej	197
7	Dyskusja i ograniczenia	198
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	198
7.1.1	Zestawienie wyników analizy skuteczności.....	201
7.1.1.1	Sekukinumab vs placebo	201
7.1.1.2	Sekukinumab vs a da limumab	202
7.1.1.3	Sekukinumab vs etanercept	205
7.1.1.4	Sekukinumab vs infliksymab.....	207
7.1.1.5	Sekukinumab vs golimumab.....	210
7.1.2	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa	212
7.1.2.1	Sekukinumab vs placebo	212
7.1.2.2	Sekukinumab vs a da limumab	213
7.1.2.3	Sekukinumab vs etanercept	215
7.1.2.4	Sekukinumab vs infliksymab.....	217
7.1.2.5	Sekukinumab vs golimumab.....	218
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	219
7.3	Wyniki innych analiz	223
7.4	Siła dowodów	224
B	Podsumowanie i wnioski	226
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	235
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	239
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	245
Aneks 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	255
Aneks 5.	Wyjściowe dane demograficzne	259

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	262
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	265
Aneks 8: Podsumowanie metodyki badań.....	267
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	271
Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	278
Aneks 11. Ocena ryzyka błędów systematycznych	280
Aneks 12. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	283
Aneks 13. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu 288	
Aneks 14. Wyjściowe dane demograficzne, przyczyny nieukończenia, punkty końcowe i podsumowanie metodyki badań włączonych do przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	291
Spis tabel.....	298
Spis rysunków.....	308
Piśmiennictwo	311

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
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne
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	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
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	National Institute for Health and Clinical Excellence
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	łuszczycowe 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, komponenta 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 (Cosentyx®) w dawce 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie tłuszczycą płackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, 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 badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Nie zidentyfikowano dowodów dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i tłuszczycą płackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzaniu drugiego wyszukiwania prac, przy mniej restrykcyjnych kryteriach włączenia do przeglądu w stosunku do analizy głównej (przegląd uzupełniający mający na celu zidentyfikowanie danych dotyczących skuteczności leczenia).

Przegląd uzupełniający, ukierunkowany na pacjentów z występującą jednocześnie tłuszczycą płackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pozwolił na zidentyfikowanie dodatkowych 9 prac bądź abstraktów:

- 3 prac dotyczące 3 badań klinicznych oceniających sekukinumab (FIXTURE, ERASURE, CLEAR).
- 5 prac dotyczących 2 badań klinicznych oceniających etanercept (PRESTA, PRISTINE).
- 1 pracy dotyczącej 1 badania klinicznego oceniającego infliksymab (Torii 2012).

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 badań włączonych do przeglądu oceniono jako opracowania wysokiej jakości – 5 badań uzyskało 4 punkty w skali Jadad, a 3 badania – 5 punktów. 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 aktywnymi komparatorami przeprowadzono w sposób pośredni, metodą Buchera. Choć porównanie pośrednie obciążone jest niepewnością, wydaje się, że czynniki ograniczające wiarygodność porównania wpływają raczej na niekorzyść sekukinumabu. Szczególnie ważnym elementem jest fakt wcześniejszego leczenia biologicznego u 36-37% pacjentów w badaniu FUTURE 2, przy całkowitym wykluczeniu tego typu terapii w pozostałych badaniach – innymi słowy, mimo iż wszystkie uwzględnione w analizie inhibitory TNF-alfa stosowane są również w drugiej linii leczenia biologicznego, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (pochodzące z RCT) w tej subpopulacji dostępne są tylko dla sekukinumabu. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że poszczególne badania toczyły się na przestrzeni kilkunastu lat, co wiąże się z różną sytuacją kliniczną, w jakiej znajdowali się pacjenci. Zidentyfikowane opracowanie wtórne, w którym przeprowadzono porównania pośrednie, potwierdza za to wniosek płynący z przedstawionej analizy w zakresie porównań z inhibitorami TNF-alfa, tj. brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem.

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 300 mg (analizowanej w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg i podgrupie pacjentów leczonych 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. 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 analizowanymi 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 analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Porównanie z leczeniem standardowym (placebo)

Porównanie bezpośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w stosunku do terapii standardowej (placebo) 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych porównanie możliwe było tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *enchesitis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku *enchesitis* mierzonego w skali LEI w 16. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *dactylitis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku *dactylitis* w 16. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg).

Porównanie bezpośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w stosunku do terapii standardowej w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ACR50 w 24. tygodniu obserwacji dla efektu wyrażonego różnicą ryzyka (RD);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji dla efektu wyrażonego różnicą ryzyka (RD);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ustąpienie *enchesitis* w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ustąpienie *dactylitis* w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi PASI90.

Porównanie z adalimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;

- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans:

- ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnęło ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka, zaś spośród zmiennych ciągłych – zmiana wyniku *enthesitis* mierzonego w skali LEI w 12.-16. tygodniu obserwacji.

Porównanie z etanerceptem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku SF-36 w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako OR:

- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak różnic istotnych statystycznie stwierdzono także w zakresie punktu ACR70 dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD), w podgrupie leczonej 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 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg oraz różnica w zakresie PASI75 wyrażona jako różnica ryzyka zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupie leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

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

Porównanie z infliksymabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako RD:

- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem 300 mg a infliksymabem stwierdzono w zakresie odpowiedzi PASI75 w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania dotyczącego podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla efektów opisanych poprzez iloraz szans.

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

Porównanie z golimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako RD:

- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem 300 mg a golimumabem stwierdzono w zakresie odpowiedzi PASI75 w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla porównania dotyczącego podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla efektów opisanych poprzez iloraz szans.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły różnice w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonego DAS28-CRP.

Zmianę aktywności choroby mierzoną DAS28-CRP oznaczono jedynie w badaniach SPIRIT-P1 i GO-REVEAL, zaś zmianę wyniku *enthesitis* – tylko w badaniu SPIRIT-P1 (spośród badań dla technologii opcjonalnych). W żadnym z badań dla technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano wyników w zakresie *dactylitis* pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a analizowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. leczeniem standardowym (placebo), adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD). 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.

Wyniki analizy uzupełniającej wskazują na korzyść kliniczną, wynikającą z przyjmowania sekukinumabu 300 mg w populacji pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na co najmniej tym samym poziomie co w przypadku refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab). Szczególnie wyniki w zakresie odpowiedzi PASI (PASI75, PASI90 i PASI100) świadczą o dużej skuteczności sekukinumabu w leczeniu objawów nasilonej łuszczycy.

Podsumowując, sekukinumab w dawce 300 mg charakteryzuje większa skuteczność w stosunku do leczenia standardowego, również w populacji leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Jednocześnie sekukinumab w dawce 300 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 niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub ze współistniejącymi zmianami łuszczycowymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

1 Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 300 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> • Sekukinumab (Cosentyx®) w dawce 300 mg.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie standardowe. • 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;

* 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.

infekcje;
inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

2 Metodyka

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, jak również zapisami ChPL, sekukinumab w dawce 300 mg ma być stosowany w leczeniu pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów (tZS) z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Wyszukiwanie badań klinicznych prowadzono dwuetapowo. Pierwszym krokiem było poszukiwanie randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia sekukinumabem lub technologiami opcjonalnymi pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu (tj. z równoczesnym tZS i tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa). Wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfazidentyfikowano jedynie w badaniu FUTURE 2, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu. Część tej podgrupy spełniała także kryteria tuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jednak ze względu na brak dowodów wydzielonych dla populacji pacjentów z jednoczesnym tZS i tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zdecydowano o przeprowadzaniu kolejnego wyszukiwania prac, przy zmienionych kryteriach włączenia do przeglądu. Ponieważ kryteria włączenia założone w drugim wyszukiwaniu wiążą się z niższą wiarygodnością lub jakością danych, ta część opracowania traktowana jest jako uzupełnienie głównej analizy i przedstawiona została w całości (tj. strategię, kryteria włączenia, analiza zidentyfikowanych wyników itp.) w rozdziale 5. W rozdziałach 3.1 - 4.6 przedstawiono wyniki analizy głównej, opartej na danych z randomizowanych badań klinicznych (dużym ograniczeniem tej analizy jest brak badań randomizowanych, w których przedstawione byłyby wyniki dla (co najmniej) podgrupy pacjentów leczonych wcześniej biologicznie. Ograniczenie to i uzasadnienie porównania z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem rozwinięto w rozdziale 4 w ramach opisu *analizowanych grup pacjentów*.

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 dokonywano 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 łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki i inhibitory TNF-alfa, ze współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa;
- badana interwencja:
 - o sekukinumab stosowany w dawce 300 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 dożylniej w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni;
 - o golimumab stosowany w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym;
 - o leczenie standardowe;
- 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 tłuszczycowego zapalenia stawów, w których:

- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch wymienionych baz danych (*Medline, EMBASE, Cochrane*);
- w analizie uwzględniono dawkę sekukinumabu 300 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 300 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 łuszczycowego 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 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, nie spełniające kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii);
- badania, w których nie poruszono kwestii dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa sekukinumabu 300 mg stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w podaniu podskórnym;

* nie uwzględniamy 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.

- 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 dokonywano 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 kategoriycznych, 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 z 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 pośrednio 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 faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamek, 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 (tj. nie ma ułamkowych części procentów). 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).

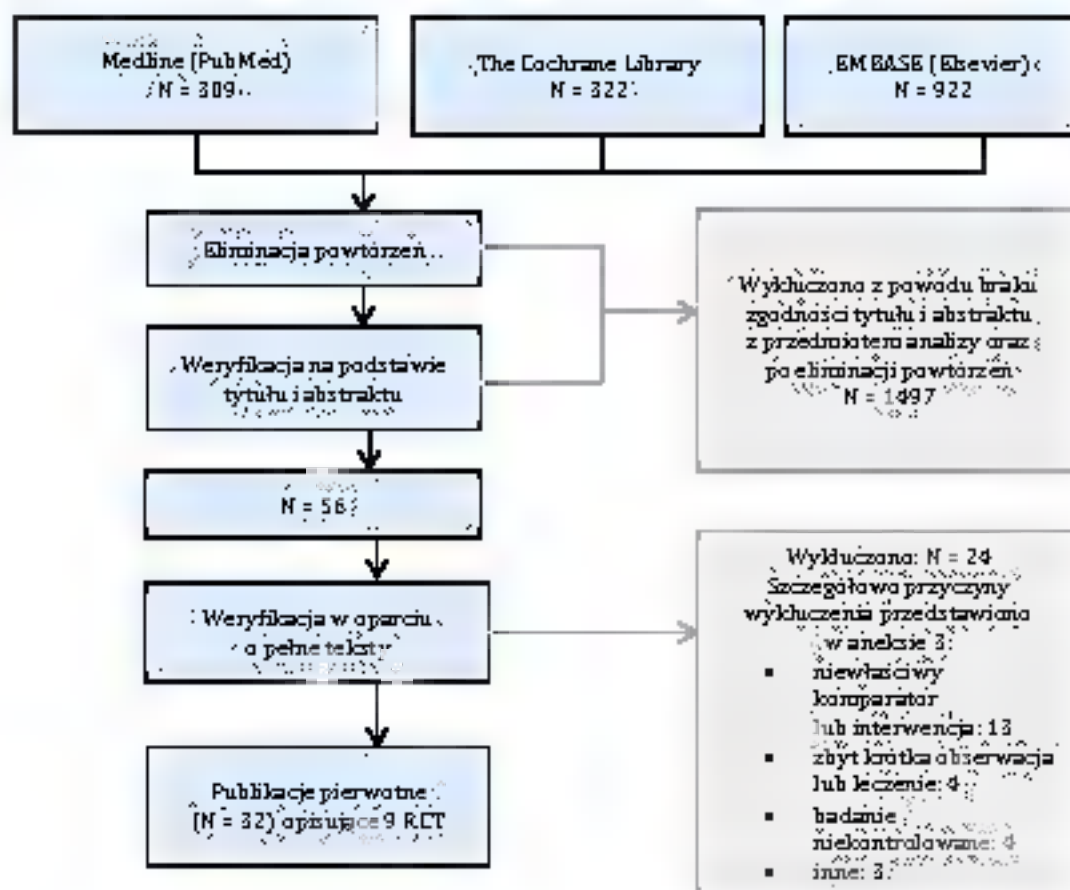
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>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

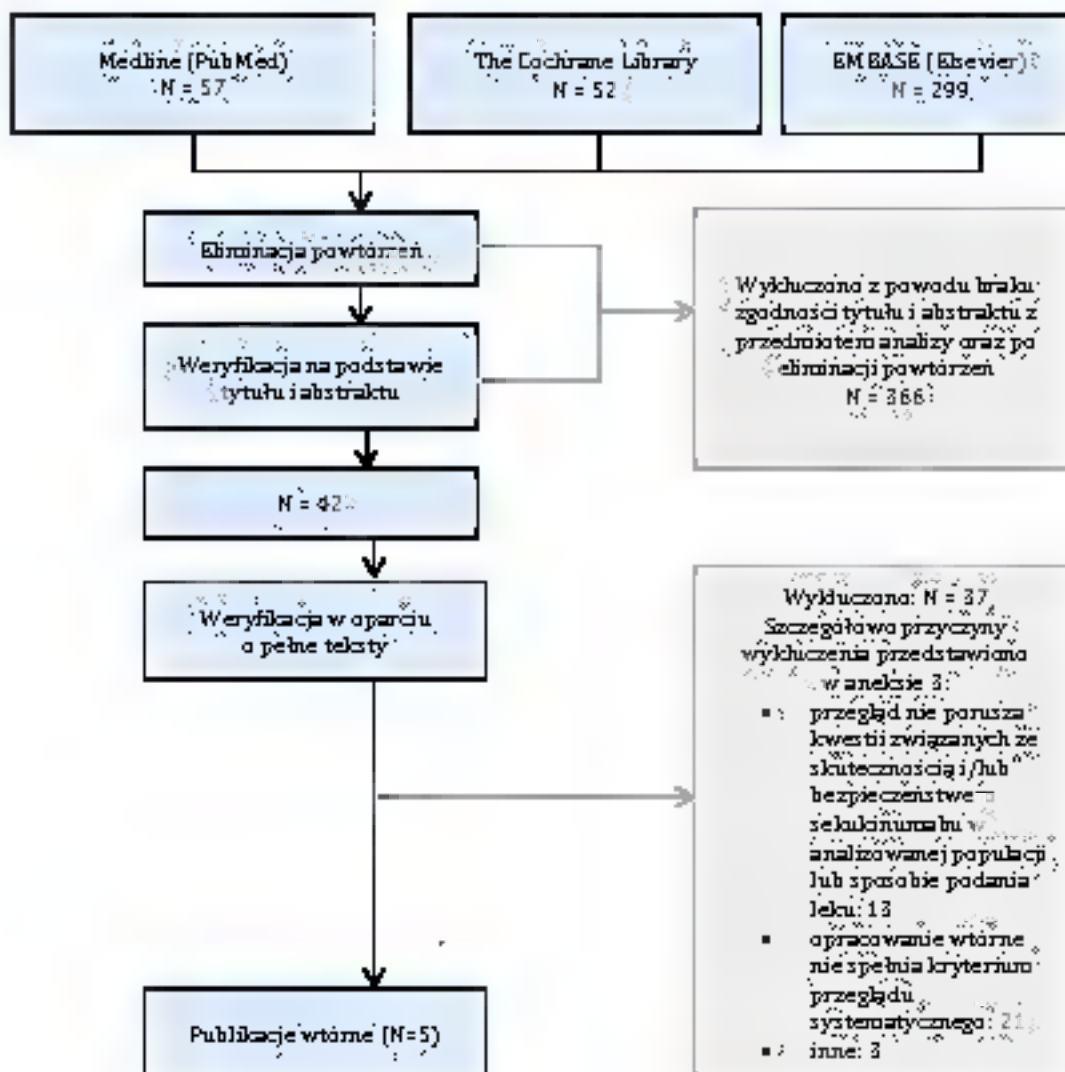
Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

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 dwójce 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) m.in. z sekukinumabem. Wyniki uzyskane z niniejszego porównania pośredniego przedstawiono poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab vs wszystkie inhibitory TNF-α analizowane jako jedna grupa: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 150 mg: RR = 1,10 (0,58; 2,09), p = 0,33; ◦ 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 dołączonego do Ungprasert 2016]: <ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab vs etanercept: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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; <ul style="list-style-type: none"> • 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 ACR20, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a inhibitorami TNF.</p> <p>Wyłączone badania: 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>
Ramiro, 2016	Brak informacji na temat źródeł finansowania, w publikacji opisano możliwy konflikt interesów.	<p>Cel: aktualizacja dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, Cochrane Central, abstrakty prezentowane na konferencjach: EULAR i American College of Rheumatology w latach 2013-2014.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: niniejsza publikacja stanowi aktualizację wytycznych EULAR 2011, uwzględniono w niej jedynie dane</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p>Interwencja: środki farmakologiczne stosowane w leczeniu ŁZS (w tym sekukinumab).</p> <p>Komparator: brak informacji.</p> <p>Metodyka: identyfikacji badań dokonywał jeden badacz, który nie stosował żadnych ograniczeń językowych.</p>	

Badanie*	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski [†]
		opublikowane po 2010 roku do 17.12.2014 [†]		<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ACR20: 3,12 (1,92; 5,09); ◦ ACR50: 4,90 (2,29; 10,50); ◦ PAS(75: 2,97 (1,43; 6,14); • 300 mg: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ACR20: 3,31 (2,04; 5,36); ◦ ACR50: 4,90 (2,29; 10,50); ◦ PAS(75: 3,90 (1,90; 7,98); <p>W zakresie bezpieczeństwa, autorzy przeglądu 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>
Wingsley 2015	Brak informacji na temat źródeł finansowania; w publikacji opisano możliwość konfliktu interesów.	Celem ocena skuteczności syntetycznych oraz biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, stosowanych w łuszczykowym zapaleniu stawów. Przeszukane bazy: PubMed, Ovid, Medline, Embase, baza danych	Populacja: pacjenci, którzy spełnili kryteria diagnostyczne dla łuszczykowego zapalenia stawów. Intervencja: syntetyczne oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne	Włączone 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. Wnioski:

Badanie*	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Cochrane; autorzy dodatkowo poszukiwali nowych badań przedstawionych jedynie w formie abstraktów opublikowanych pomiędzy 2013 a 2014 r.olem. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: 1975-2014</p>	<p>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.</p>	<p>Autorzy, przeglądu, 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:</p> <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 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. <p>W przeglądzie oceniano toksyczność wszystkich leków łącznie. Nie wyszczególniono żadnych informacji dotyczących toksyczności sekukinumabu. <u>Wnioski</u> Oceniane leki biologiczne (w tym sekukinumab) są skuteczne w leczeniu ŁZS.</p>
Shirley 2016	Przegląd nie był finansowany zewnętrznie (autorzy przeglądu są pracownikami A dis/Springer; producent leku).	<p><u>Cel</u>: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i właściwości farmakologicznych sekukinumabu stosowanego w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. <u>Przeszukane bazy</u>: Medline, Pubmed, Embase; referencje i znalezionej doniesień; bazy</p>	<p><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</p>	<p><u>Włączone badania</u>: FUTURE 2 (publikacja pełnotekstowa), McBines 2014 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie), FUTURE 1 (publikacja pełnotekstowa, podanie dożylnie); Dodatkowo omówiono wyniki dla podgrupy pacjentów z ŁZS z badań oceniających skuteczność w leczeniu łuszczycy (badania CLEAR, FUTURE i ERASURE). <u>Wyniki</u>:</p>

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. Wnioski: 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	Cel: ocena leków spoza klasy inhibitorów TNF-alfa o potencjale rejestracyjnym w wskazaniu ŁZS. Przeszukane bazy: Pubmed, Embase. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 01.1999 do 1.0.2015 [‡]	Populacja: pacjenci z ŁZS Intervencja: nowe cząsteczki, inne niż inhibitory TNF-alfa Komparator: nie określono Metodyka: 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.	Włączone badania: 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, A/BT-122, clazakizumab, neihulizumab. Wyniki: W przeglądzie opisano wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. Wnioski: Część nowych terapii została 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 tłuszczycowym 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 błędu systematycznego.

3.3.1 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego 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 błędu systematycznego 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 błędu systematycznego znajduje się w aneksie 11. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego 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 błędu systematycznego 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 błędu wynikające z niepoprawnego ukrycia kodu randomizacji jest niskie. W pozostałych badaniach brak jakichkolwiek danych na ten temat, przez co ryzyko określono jako nieznane.

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 zaślepienie zostały osoby badane. W opisie badania ADEPT brak szczegółowych informacji opisujących zaślepienie, dlatego też ryzyko opisano jako nieznane.

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 niez zaślepienia 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 odpowiedzieli 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 opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą 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 pośrednich 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 ślełą 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 tłuszczowego zapalenia stawów (przeprowadzono również analizę dla wskazania zeszywniające 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. *modérée*), 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.

Powyższe 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 dawkowania 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 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 błędu systematycznego porównań pośrednich określono jako niejasne, ze względu na potencjalną heterogeniczność włączonych badań. Różnice dotyczyły konstrukcji badań (szczególnie opcji typu *early 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 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 pegol i ustekinumabu.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 300 mg w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie:
 - o placebo - badanie FUTURE 2;
- porównanie pośrednie:
 - o adalimumab - badanie ADEPT, SPIRIT-P1 i Genovese 2007;
 - 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 podskórnym 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 300 mg - jedynie ta dawka analizowana jest w ramach niniejszego raportu. Dawka 300 mg stosowana jest u pacjentów leczonych wcześniej preparatami anty-TNF lub chorych z jednoczesną łuszczycą plackowatą 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 i wnioskowanym programie lekowym, tj. dawkę 300 mg otrzymywali również pacjenci nieleczeni wcześniej lekami anty-TNF lub bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ogółem, 33% pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg leczono wcześniej inhibitorami TNF-alfa; jednocześnie u 49% pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg stwierdzono zmiany łuszczycowe o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (biorąc pod uwagę kryterium PASI).

* sekukinumab w dawce 150 mg zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Dawka 75 mg nie jest zarejestrowana.

W badaniu FUTURE 2, autorzy dodatkowo przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, stratyfikowanych w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa - analiza w podgrupach została wykonana jedynie w zakresie oceny skuteczności leczenia. Z badania FUTURE 2 wyodrębniono podgrupę, do której 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 i wnioskowanym programie lekowym), czyli podgrupę pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa*

Analizowane grupy pacjentów

Podsumowując, przeanalizowano wyniki uzyskane dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, tj.

- wszystkich pacjentów przyjmujących dawkę 300 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):

- dawka 300 mg: podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa

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

Należy zauważyć, że nie ma danych, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania technologii opcjonalnych (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu), na temat skuteczności leczenia w populacji leczonej wcześniej innymi inhibitorami TNF-alfa (np. w przypadku adalimumabu chodzi o wcześniejsze leczenie etanerceptem, infliksymabem lub golimumabem). Mając jednak na uwadze, że inhibitory TNF-alfa stosowane są wg wytycznych jak i w praktyce klinicznej (także w Polsce program lekowy zakłada stosowanie maksymalnie 2 inhibitorów TNF-

* 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).

alfa] w kolejnych liniach leczenia biologicznego (tzn. kolejne inhibitory TNF-alfa podawane są po niepowodzeniu terapii lekiem wcześniejszym), zdecydowano o przedstawieniu porównania także z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia technologiami opcjonalnymi, w których pacjenci nie mogli stosować wcześniej leczenia biologicznego. Uzasadnia to także dodatkowo wcześniej dyskutowane rozszerzenie analizy o podanie wyników dla całej grupy powstałej po randomizacji, która przyjmowała sekukinumab w dawce 300 mg (tj. podanie wyników nie tylko dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, ale także dla wszystkich uczestników badania).

Analizowane punkty czasowe

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

- 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 300 mg lub placebo. Brak jest danych wydzielonych dla podgrupy pacjentów leczonych 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 wyjściowej) 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 tuczycowych o 75% ocenianych w skali PASI (*Psoriasis Area Severity Index*);
 - o odpowiedź PASI90 - redukcja nasilenia zmian tuczycowych o 90% ocenianych w skali PASI (*Psoriasis Area Severity Index*);
 - o ustąpienie *dactylitis*, tzw. palców kiełbaskowatych - 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. zapalenia przyczepów ścięgniętych - oceniane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono *enthesitis* na początku badania;
 - o zmiana wyniku *enthesitis* - mierzona w skali LEI (ang. *Leeds 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 wejściowej;
- o zmiana wyniku SF36-MCS - zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia - domena zdrowia psychicznego (MCS ang. *mental component summary*) w stosunku do wartości wejściowej;
- w zakresie bezpieczeństwa:
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o poważne zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - o infekcje;
 - o najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

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

4.1 Sekukinumab vs placebo

4.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności sekukinumabu 300 mg w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych),
- zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palców kietbaskowatych),
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych),
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych),

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

- zmiana wyniku DAS28-CRP,
- zmiana wyniku HAQ-DI,
- zmiana wyniku SF36-PCS,
- zmiana wyniku SF36-MCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 300 mg w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kłobaskowatych),
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniowych).

4.1.1.1 Cała populacja leczona sekukinumabem 300 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 300 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 16. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)*	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTR (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
FUTURE 2	58	100	58,0	19	98	19,4	5,74 (3,03; 10,88)	<0,001	38,61 (26,17; 51,06)	3 (2; 4)

* liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

W 24. tygodniu również zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w grupie sekukinumabu 300 mg w porównaniu do grupy placebo, w przypadku efektów 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 300 mg powoduje istotne statystycznie zwiększenie odpowiedzi ACR20. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.*

Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTR (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	54	100	54,0	15	98	15,3	6,50; (3,30; 12,77)	<0,001	38,69; (26,60; 50,79)	3; (2; 4)

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 300 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 300 mg vs placebo - 16. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTR (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 1	36	100	36,0	6	98	6,1	8,63; (3,43; 21,67)	<0,001	29,88; (19,34; 40,42)	3; (3; 6)

W 24. tygodniu również zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie sekukinumabu 300 mg w porównaniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz poniższa tabela.

* oszacowano, że potrzeba 100 pacjentów w każdej analizowanej grupie, by wykazać, poprzez dokładny test Fisher'a, różnicę na poziomie 26% w częstości 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 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 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	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 300 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 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	20	100	20,0	1	98	1,0	24,25 (3,18; 184,66)	0,0021	18,98 (10,89; 27,07)	6 (4; 10)

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 300 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 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	63	100	63,0	29	98	29,6	4,05 (2,24; 7,34)	<0,001	33,41 (20,32; 46,49)	3 (3; 5)**

* wyniki dotyczące odpowiedzi PsARC opracowano na podstawie charakterystyki produktu Cosentyx®, punktu PsARC nie raportowano ani w głównej publikacji, ani w suplemencie badania FUTURE 2; ** 2,99 (2,15; 4,92).

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 300 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.

Tabela 9. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)		
	N	%	N	%						
FUTURE 2	26	41	63,4	7	43	16,3	8,91 (3,18; 24,95)	<0,001	57,97 (46,05; 69,90)	2* (2; 3)*

* 1,73 (1,43; 2,17).

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 300 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 10. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)		
	N	%	N	%						
FUTURE 2	20	41	48,8	4	43	9,3	9,29 (2,80; 30,75)	0,0003	39,48 (21,89; 57,07)	3 (2; 5)

4.1.1.1.7 Ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kiełbaskowatych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kiełbaskowatych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 300 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 kłobaskowatych) - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	26	46	56,5	4	27	4,8	7,48 (2,23; 25,10)	0,0011	41,71 (22,09; 61,32)	2,40 (1,63; 4,53)

4.1.1.1.B Zmiana wyniku *dactylitis* (tzw. palce kłobaskowate)

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą w zakresie zmiany wyniku *dactylitis* (tzw. palców kłobaskowatych) 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 kłobaskowate) w 16. tygodniu leczenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
FUTURE 2	46	-2,3	4,0	27	-0,6	2,4	-1,70 [-3,17; -0,23]	0,0263

4.1.1.1.9 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 300 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 ścięgniętych) - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	27	56	48,2	14	65	21,5	3,39 (1,54; 7,47)	0,0025	26,68 (10,21; 43,14)	3,75 (2,32; 9,80)

4.1.1.1.10 Zmiana wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniastych)

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą w zakresie zmiany wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniastych) w 16. tygodniu badania 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 14. Zmiana wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniastych) w 16. tygodniu leczenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			WMD (95% CI)	wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	56	1,7	1,8	65	2,9	2,1	-0,80 [-1,49; -0,11]	0,0259

4.1.1.1.11 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 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 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			MD (95% CI)	wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	1,61	1,10	98	2,96	1,48	-0,65 [-1,01; -0,29]	0,0006

*Obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.12 Zmiana wyniku HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego poprzez HAQ-DI) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	-0,56	0,50	98	-0,31	0,59	-0,25 [-0,40; -0,10]	0,0016

* obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.13 Zmiana wyniku SF36-PCS

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 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 17. Zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu leczenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
FUTURE 2	100	7,25	7,40	98	1,95	9,60	5,30 [2,91; 7,69]	0,001

*Obliczone na podstawie SE.

4.1.1.1.14 Zmiana wyniku SF-36-MCS

Wyniki dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36 ekstrahowano ze zidentyfikowanego w ramach aktualizacji przeglądu abstraktu konferencyjnego [Rahman 2015]. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia, oraz biorąc pod uwagę fakt, że komponenta psychiczna nie stanowiła elementu testowania statystycznego w badaniu FUTURE 2 (nie podano żadnych parametrów statystycznych pozwalających na obliczenie istotności statystycznej różnic), wyniki przedstawiono jedynie w charakterze orientacyjnym, w celu uzupełnienia wartości wynikających z komponenty psychicznej 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 300 mg skutkowałą numeryczną poprawą jakości życia w zakresie komponenty psychicznej (mierzonej SF-36-MCS) pacjentów w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Zmiana wyniku SF-36-MCS w 24. tygodniu leczenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			%WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
FUTURE 2	100	3,94	b.d.	98	3,69	b.d.	0,25 ^b	

4.1.1.2 Podgrupa pacjentów leczonych 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 16. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.	%NNT (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
FUTURE 2	16	33	48,5	5	35	14,3	5,65 ^a (1,76; 18,14)	0,0037	34,20 ^a (13,58; 54,82)	2,92 ^a (1,82; 7,36)

* 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR20 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	15	33	45,5	5	35	14,3	5,00 (1,55; 16,09)	0,0070	31,17 (10,60; 51,74)	<4 (2; 10)

* 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 brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 mg w odniesieniu do grupy placebo dla miary efektów wyrażonej jako iloraz szans (OR). Porównanie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących sekukinumab 300 mg, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR50 - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	9	33	27,3	3	35	8,6	4,00 (0,98; 16,38)	0,0539	18,70 (0,90; 36,50)	5 (2; 11)

4.1.1.2.3 Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 mg w odniesieniu do grupy placebo dla miary efektów wyrażonej jako iloraz szans (OR). Porównanie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących sekukinumab 300 mg, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	5*	33	15,2	0	35	0,0	13,70 (0,73; 258,35)	0,0806	15,15 (2,20; 28,11)	6 (3; 45)

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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 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.

Tabela 23. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	7*	11	63,6	1	12	8,3	19,25 (1,77; 209,55)	0,0152	55,30 (22,86; 87,75)	2 (2; 5)*

* 1,81 (1,14; 4,37).

4.1.1.2.5 Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 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 24. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	40	111	36,4	1	12	8,3	6,29 (0,58; 68,43)	0,1313	28,03 (-4,41; 60,48)	—

4.1.1.2.6 Ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kiełbaskowatych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kiełbaskowatych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, u których stwierdzono ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kiełbaskowatych) - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	9	15	60,0	1	10	10,0	13,50 (1,34; 135,99)	0,0272	50,00 (19,01; 80,99)	2,00 (1,23; 5,26)

4.1.1.2.7 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych)

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 300 mg w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) - sekukinumab 300 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Sekukinumab 300 mg.			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	10	19	52,6	2	23	8,7	11,67 (2,12; 64,33)	0,0048	43,94 (18,70; 69,17)	2,28 (1,45; 5,35)

4.1.2 Bezpieczeństwo

Przy analizie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii sekukinumabem należy podkreślić, że FUTURE 2 było badaniem, w przypadku 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 publikowanych 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 grupy leczonej sekukinumabem 300 mg w odniesieniu do placebo (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,
- 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 krwiomoczu,
 - o wymiotów.

4.1.2.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 300 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem - sekukinumab 300 mg vs placebo:

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 1	56	100	56,0	57	98	58,2	0,92; (0,52; 1,61)	0,7585	-2,16 (-15,95; 11,62)	—

4.1.2.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 300 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 28. Poważne zdarzenia niepożądane - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	5	100	5,0	2	98	2,0	2,53; (0,48; 13,34)	0,2751	2,96 (-2,15; 8,07)	—

4.1.2.1.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 300 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	2	100	2,0	3	98	3,1	0,65; (0,11; 3,95)	0,6367	-1,06 (-5,44; 3,32)	—

4.1.2.1.4 Infekcje lub zakażenia

W zakresie częstości występowania infekcji lub zakażeń, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 300 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Infekcje lub zakażenia - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR ₁ (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	29	100	29,0	30	98	30,6	0,93 ₁ (0,50; 1,70)	0,8042	-1,61 (-14,35; 11,13)	—

4.1.2.1.5 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

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

W żadnym spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 300 mg a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - sekukinumab 300 mg vs placebo.

Badanie	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
FUTURE 2	4	100	4,0	7	98	7,1	0,54 (0,15; 1,91)	0,3408	-3,14 (-9,53; 3,24)	—
Zapalenie nosogardzieli										
FUTURE 2	6	100	6,0	8	98	8,2	0,72 (0,24; 2,15)	0,5542	-2,16 (-9,31; 4,98)	—
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	7	100	7,0	4	98	4,1	1,77 (0,50; 6,25)	0,3756	2,92 (-3,43; 9,27)	—
Nudność										
FUTURE 2	3	100	3,0	4	98	4,1	0,73 (0,16; 3,34)	0,6814	-1,08 (-6,23; 4,07)	—
Zapalenie zatok										
FUTURE 2	1	100	1,0	1	98	1,0	0,98 (0,06; 15,89)	0,9885	-0,02 (-2,81; 2,77)	—
Kuszczykowe artropatie										
FUTURE 2	0	100	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 4,05)	0,2889	-2,04 (-5,42; 1,34)	—

Random	Sekukinumab 300 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) ^a w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Zakażenie dróg moczowych										
FUTURE 2	2	100	2,0	4	98	4,1	0,48 (0,09; 2,68)	0,4026	-2,08 (-3,86; 2,70)	—
Krwionocisza										
FUTURE 2	2	100	2,0	1	98	1,0	1,98 (0,18; 22,19)	0,5797	0,98 (-2,41; 4,37)	—
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 SPIRIT-P1. 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).

4.2.1.1.1 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.

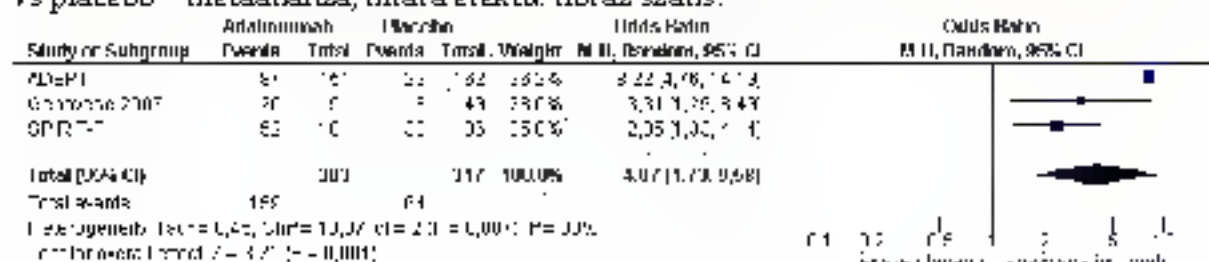
*W badaniu Genovese 2007 średnie zmiany wyników *dactylitis* i *enthesitis* przedstawione były w innych skalach niż w badaniu FUTURE 2 (w badaniu Genovese 2007: *dactylitis*: 0-60, *enthesitis*: 0-4, w badaniu FUTURE 2: *dactylitis*: 0-20, *enthesitis*: 0-6), do oceny *enthesitis* włączono także inne 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*.

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

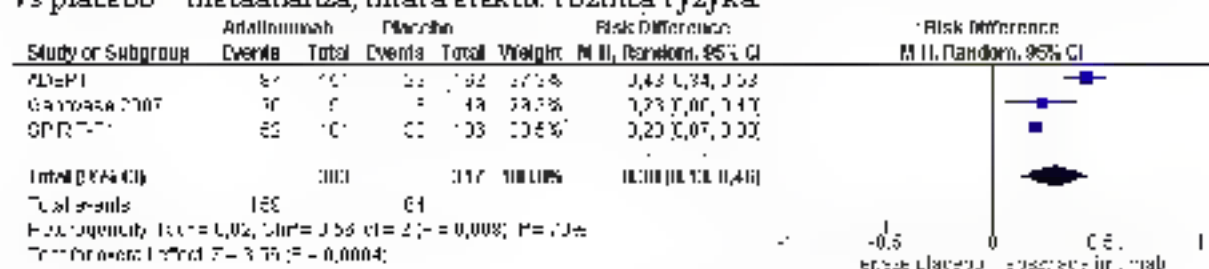
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	R ² (95% CI) *w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	n	%				
ADEPT	87	151	58,3	23	162	14,2	8,22 (4,76; 14,19)	<0,001	43,42 (33,88; 52,96)	5 (2; 3)*
Genovese 2007	20**	51	39,2	3**	49	16,3	3,31 (1,29; 8,49)	0,0130	22,89 (5,96; 39,82)	5 (3; 17)
SPIRIT p1	52*	101	51,5	3**	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: ilorzaz 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 ilorzaz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

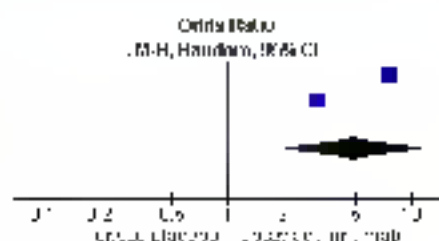
Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie*	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (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 (2; 4)
SPIRIT-PI	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).

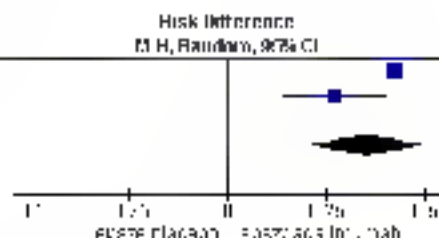
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: ilorzaz szans.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADePT	66	151	24	162	50,6%	7,31 (4,70; 11,03)
SPIRIT-PI	58	101	32	106	49,4%	3,12 (1,76; 5,53)
Total (95% CI)	252		268		100,0%	4,90 (2,04; 11,73)
Total events	144		66			
Heterogeneity: Tau ² = 0,32; I ² = 4,33; $\chi^2 = 0,03$; P = 87%						
Test for heterogeneity: $I^2 = 0,55$; P = 0,0004						



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

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADePT	66	151	24	162	49,6%	0,42 (0,35; 0,52)
SPIRIT-PI	58	101	32	106	50,4%	0,37 (0,14; 0,47)
Total (95% CI)	252		268		100,0%	0,35 (0,21; 0,50)
Total events	144		66			
Heterogeneity: Tau ² = 0,01; I ² = 0,00; $\chi^2 = 0,07$; P = 77%						
Test for heterogeneity: $I^2 = 0,14$; P = 0,0001						



4.2.1.1.2 Odpowiedź ACR50

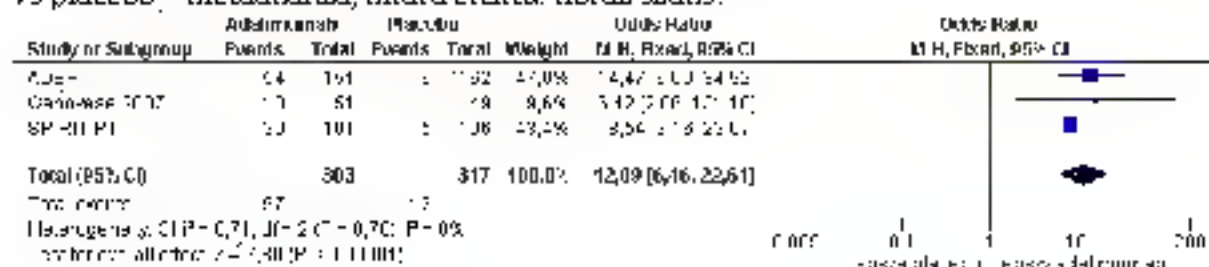
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako ilorzaz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz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

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

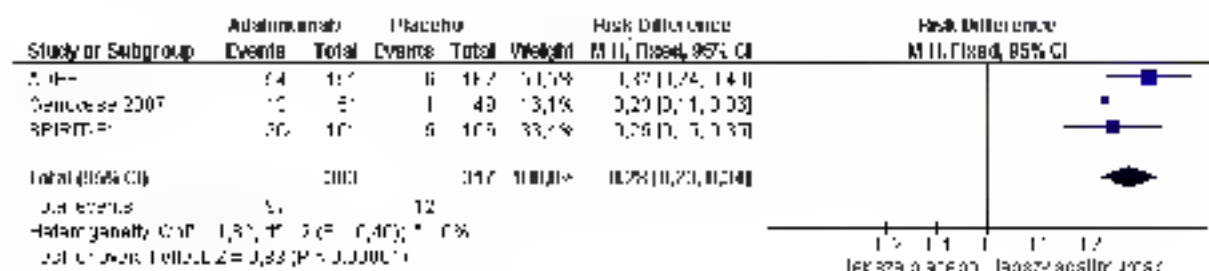
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p*	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	54	151	35,8	6	162	3,7	14,47 (6,00; 34,92)	<0,001	32,06 (23,88; 40,24)	(3; 5)
Genovese 2007	13	51	25,5	1	49	2,0	16,42 (2,06; 131,18)	0,0083	23,45 (10,85; 36,05)	(3; 10)
SPIRIT-P1	30	101	29,7	5	106	4,7	8,54 (3,16; 23,07)	<0,001	24,99 (15,20; 34,77)	(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: iloraz szans.



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



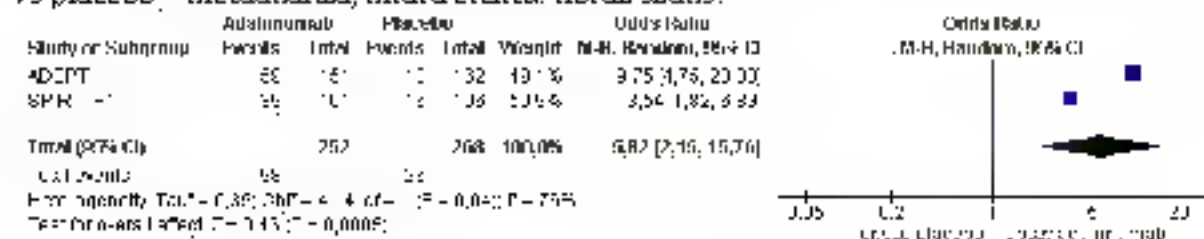
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz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

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

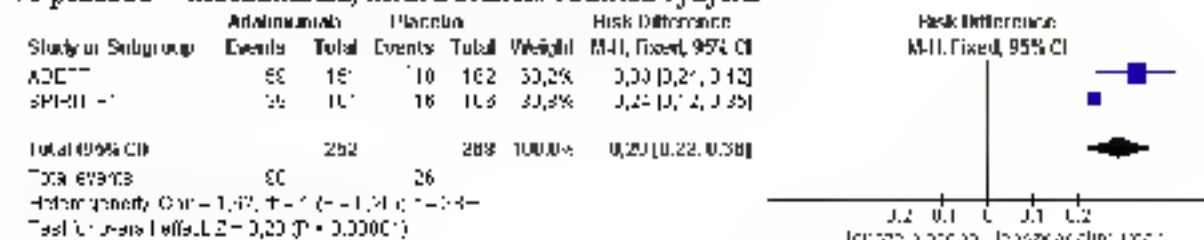
Badanie ^a	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD ^b (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	59	151	39,1	10	167	6,0	9,75 (4,75; 20,00)	<0,001	32,90 (24,28; 41,52)	(3; 5)
SPIRIT- PI	39	101	38,6	16	106	15,1	3,54 (1,82; 6,89)	0,0002	23,52 (1,83; 35,21)	(2; 8)
Metaanaliza (OR: random model; RD: fixed model)							5,82 (2,15; 15,76)	0,0005	29,22; 36)	

^a 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.



4.2.1.1.3 Odpowiedź ACR70

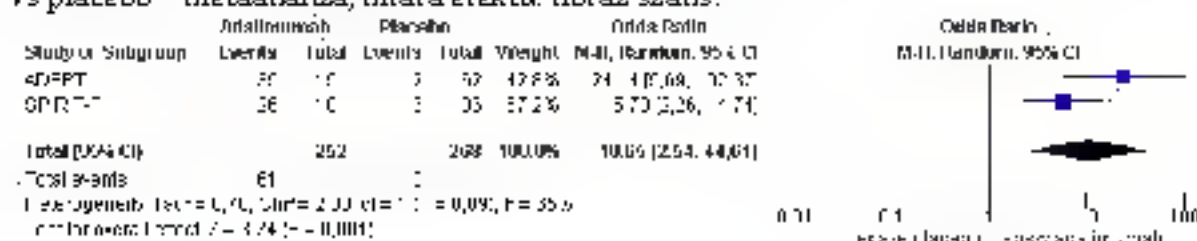
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, Metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz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

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

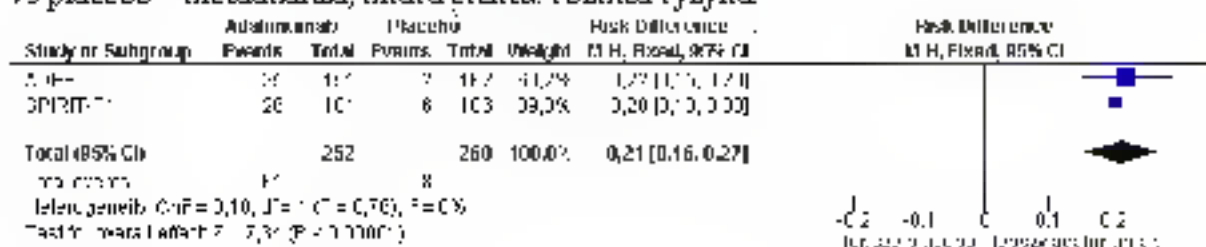
Badanie*	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD† (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	31	151	23,2	2	16	1,2	24,14 (5,69; 102,38)	0,0001	21,94 (15,00; 28,89)	5; (4; 7)
SPIRIT-01	26	101	25,7	6	106	5,7	5,78 (2,26; 14,74)	0,0002	20,08 (10,49; 29,68)	3; 9
Metaanaliza (OR: random model; RD: fixed model)							10,65 (2,54; 44,61)	0,001	21 (16; 27)	—

* liczba 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.



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.

Radanie	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	87	162	22,8	5,12 (3,14; 8,37)	≤0,001	37,43 (27,29; 47,56)	3 (3; 4) [†]

[†] 2,67 (2,10; 3,66); ^{**} liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków.

4.2.1.1.5 Odpowiedź PASI75

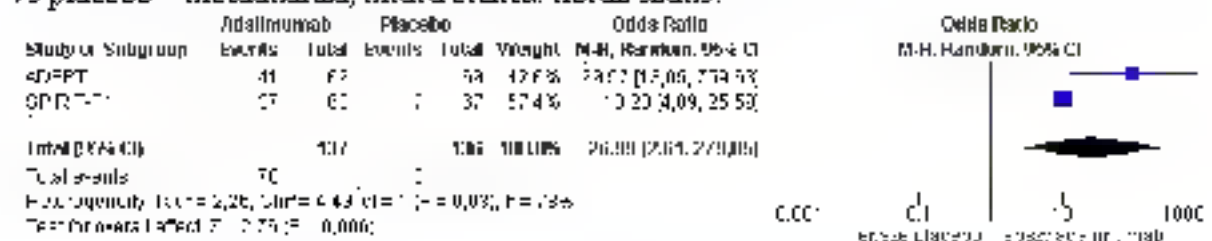
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz 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.

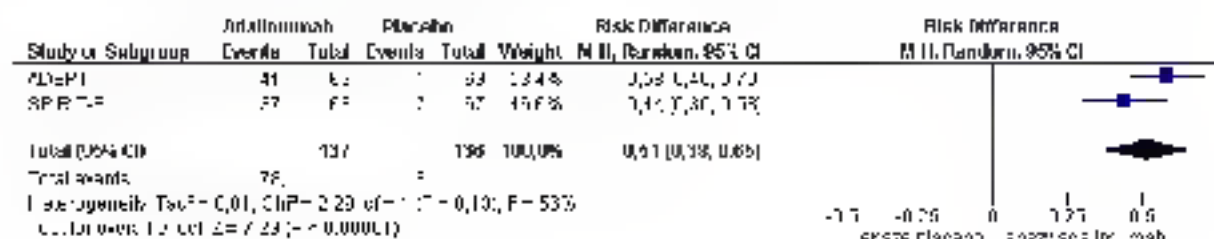
Radanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI) [†]
	n ^{**}	N	%	n ^{**}	N	%				
ADEPT	41	69	59,4	1	69	1,4	99,57 (13,05; 759,66)	≤0,001	57,97 (46,05; 69,90)	2 (2; 3) [†]
SPIRIT- P1	37	68	54,4	7	67	10,4	10,23 (4,09; 25,59)	≤0,001	43,96 (30,04; 57,88)	2 (1; 3) [†]
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

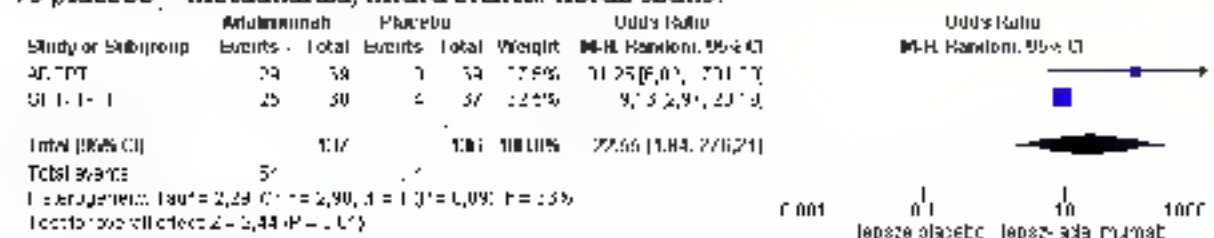
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz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

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

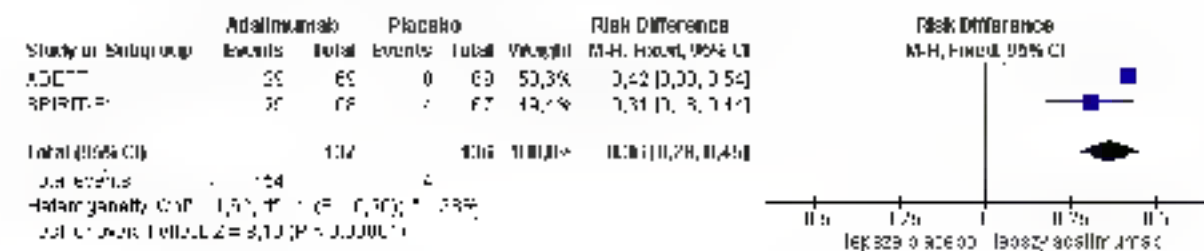
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	29	69	42,0	0	69	0,0	101,25 (6,02; 1701,97)	0,0013	42,03 (30,29; 53,76)	3 (2; 4)
SPIRIT-P1	25	68	36,8	4	67	6,0	9,16 (2,97; 28,19)	0,0001	30,79 (18,01; 43,58)	3 (2; 5)
Metaanaliza (OR: random model; RD: 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: iloraz 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 ₁ (95% CI)	Wartość p ^a	RD (95% CI) (w pp.)	sNNT ^b (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
SPIRIT-P1	18	56**	32,1	11	57	19,3	1,98 (0,83; 4,70)	0,1212	12,84 (-3,11; 28,80)	—

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

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 (*Leeds 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 ścięgniętych) w 12. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.

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

* obliczone 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 tygodni obserwacji.

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

* obliczone na podstawie SE.

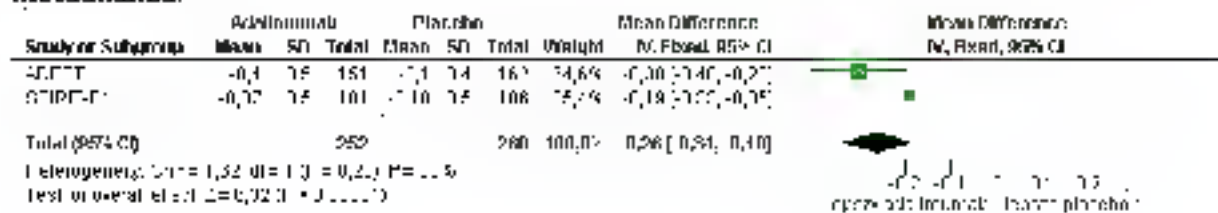
4.2.1.1.10 Zmiana wyniku HAQ-DI

Metaanaliza wykazała, że terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego 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			WMI (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
ADAPT	51	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.



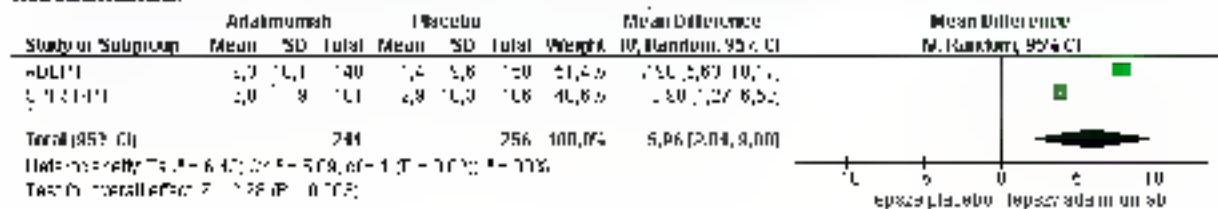
4.2.1.1.11 Zmiana wyniku SF36-PCS

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 (pierwszorzędowym 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 zaślepionej 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 tłuszczycowych artropatii,
 - o zakażenia dróg moczowych.

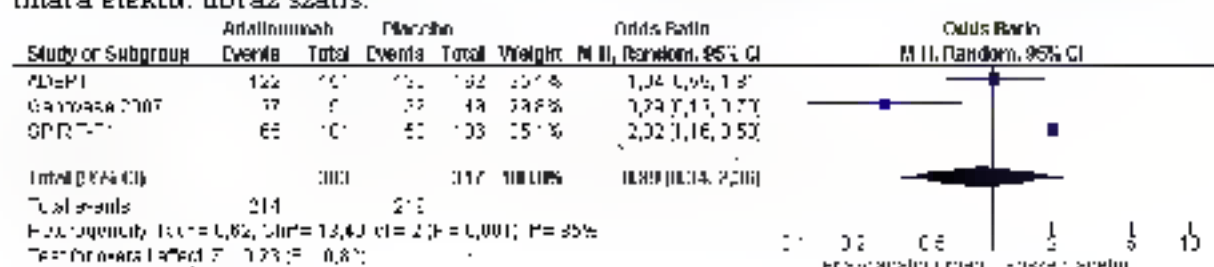
4.2.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

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.

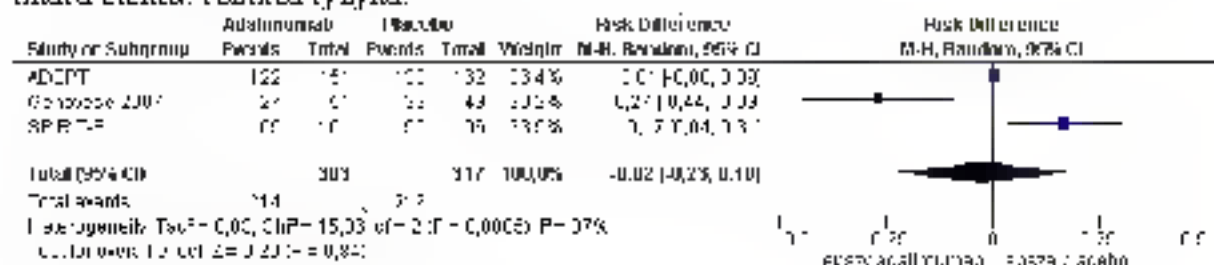
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.

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	— (-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.



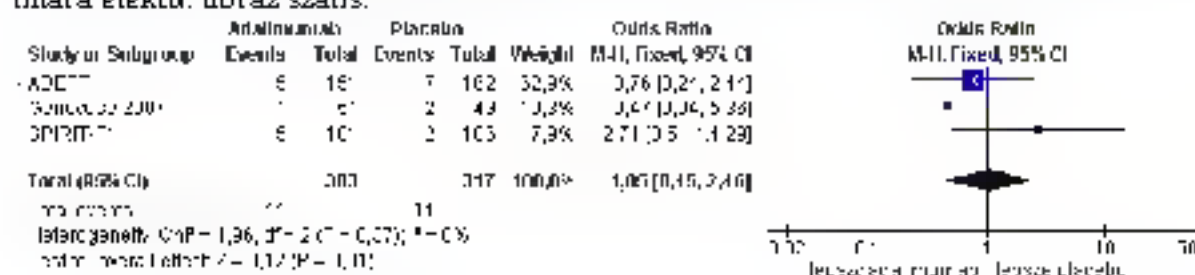
4.2.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

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.

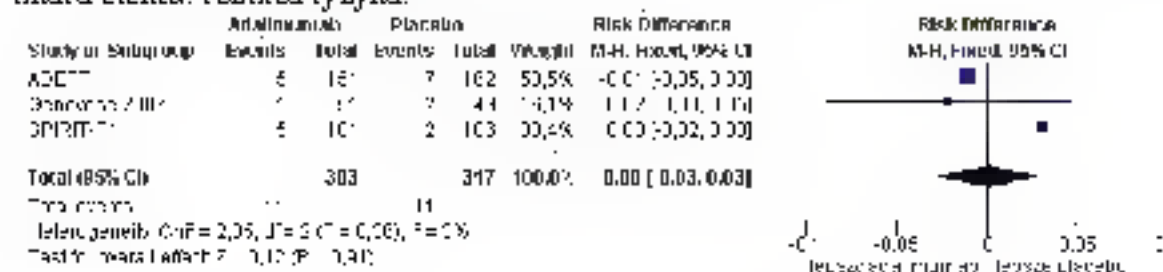
Tabela 46: Poważne zdarzenia niepożądane - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	IRD (95% CI) w.p.p.	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)	—
SPRIT- P1	5	101	5,0	2	106	1,9	2,71 (0,51; 14,25)	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.



4.2.1.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

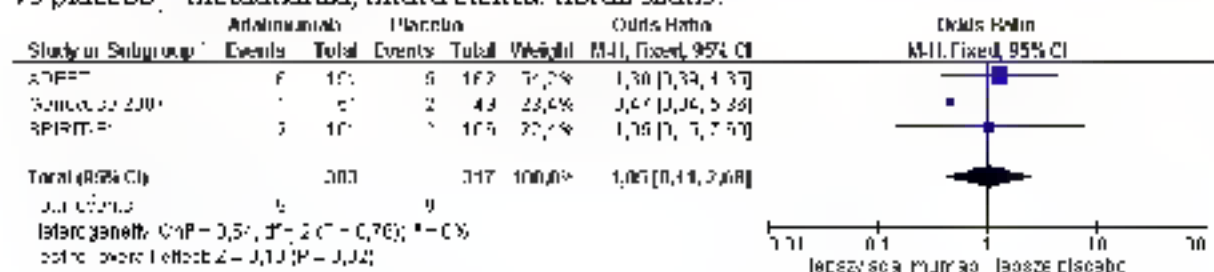
Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka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

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

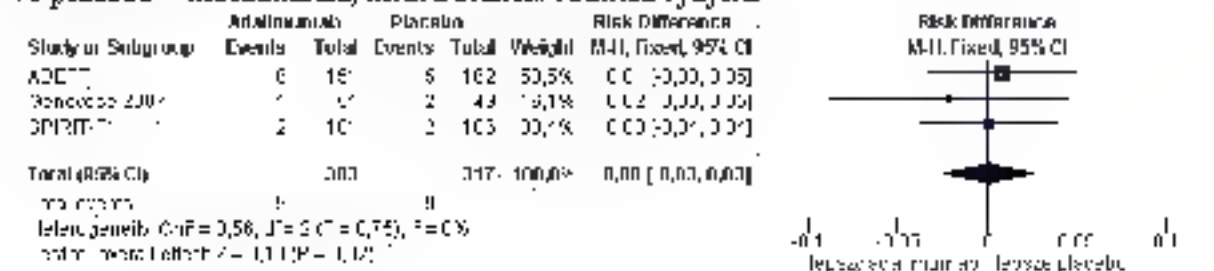
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNT ^b (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	6*	151	2,0	5*	162	0,6	1,30 [0,39; 4,35]	0,3080	0,89 [-3,21; 4,99]	
Genovese 2007 ^a	1	51	2,0	2	49	4,1	0,47 [0,04; 5,36]	0,5431	-2,12 [-8,84; 4,60]	
SPIRIT- PI	2	101	2,0	2	106	1,9	1,05 [0,15; 7,60]	0,9611	0,09 [-3,66; 3,85]	
Metaanaliza (fixed model)							1,05 [0,41; 2,68]	0,92	0 ^c [-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.

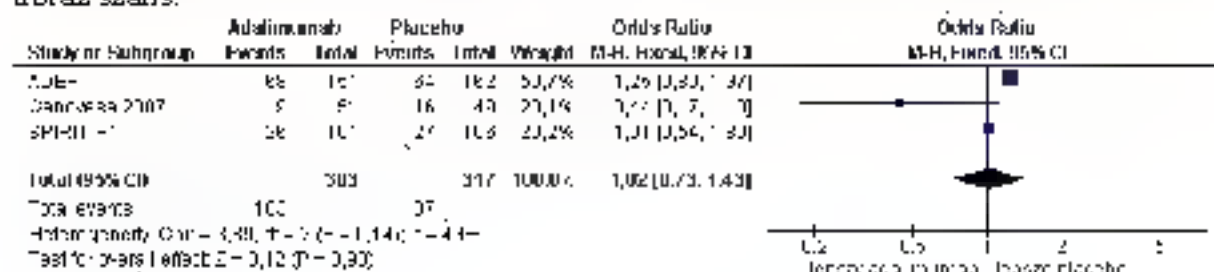
Tabela 4B. Infekcje lub zakażenia - adalimumab vs placebo - 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNT# (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
ADEPT	68	51	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							1,02 (0,73; 1,43)	0,90	-2 (-12; 9)	—

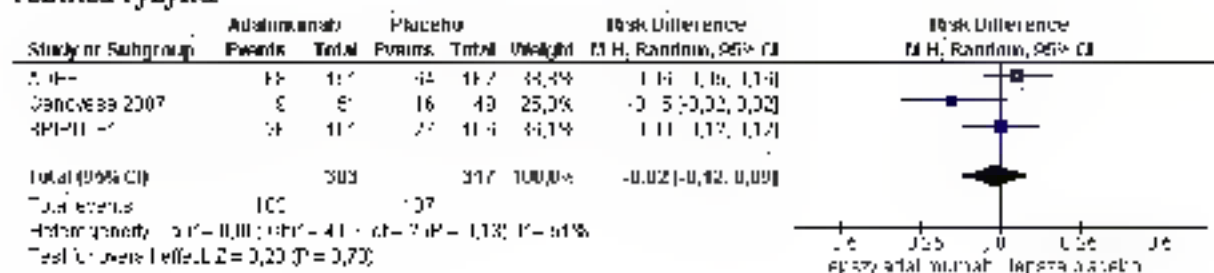
(OR: fixed model; RD: random model)

* 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.

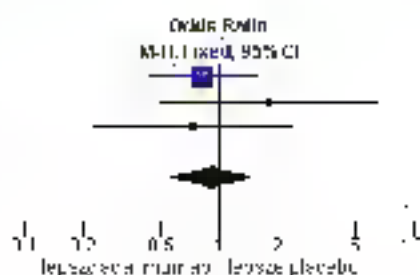
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RI (95% CI) w p.p.	NNT# (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
ADEPT	15	151	12,6	24	162	14,8	0,83 (0,43; 1,58)	0,5669	-2,2 (-9,84; 5,38)	—
Genovese 2007	7	51	13,7	4	49	8,2	1,79 (0,49; 6,55)	0,3790	5,56 (-6,60; 17,73)	—
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)	0,75	(-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)	—

Radzenie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Ból 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)	—
SPRIT- P1	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										
SPRIT- P1	4	101	4,0	2	106	1,9	2,14 (0,38; 11,97)	0,3846	2,07 (-2,53; 6,68)	—
Zapalenie zatok										
SPRIT- P1	2	101	2,0	3	106	2,8	0,69 (0,11; 4,24)	0,6920	-0,85 (-5,02; 3,32)	—
Łuszczycowe artropatie										
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)	—
SPRIT- P1	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										
SPRIT- P1	4	101	4,0	2	106	1,9	2,14 (0,38; 11,97)	0,3846	2,07 (-2,53; 6,68)	—

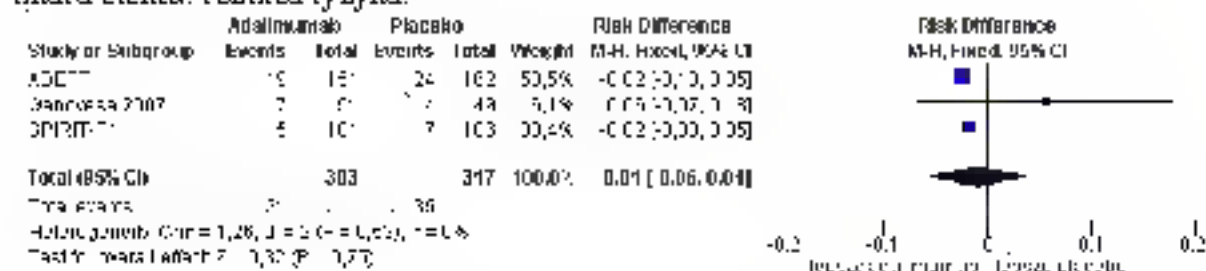
Rysunek 27. Infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.

Study or Subgroup	Adalimumab		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ADEPT	9	151	2	162	33,3%	0,33 [0,10, 1,03]
Genovese / III	0	51	3	49	11,3%	1,78 [1,41, 2,25]
SPRIT	6	101	7	106	21,5%	0,77 [0,20, 2,13]
Total (95% CI)		303		317	100,0%	0,92 [0,55, 1,54]

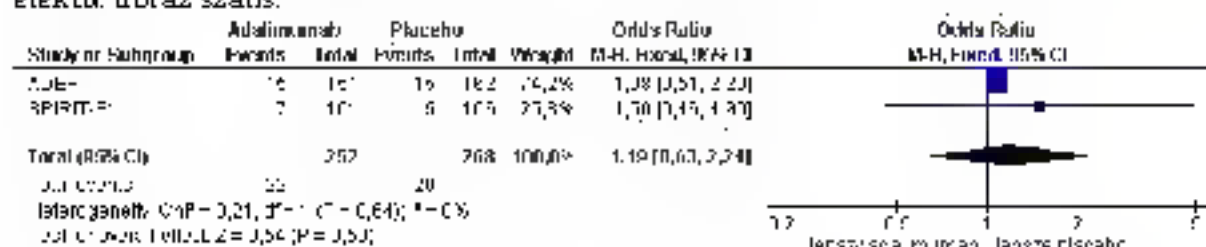
Total events: 15 (Adalimumab), 12 (Placebo)
 Heterogeneity: Chi² = 1,25, I² = 3,07, P = 0,54, I² = 0%
 Test for heterogeneity: Chi² = 1,42, P = 1,72



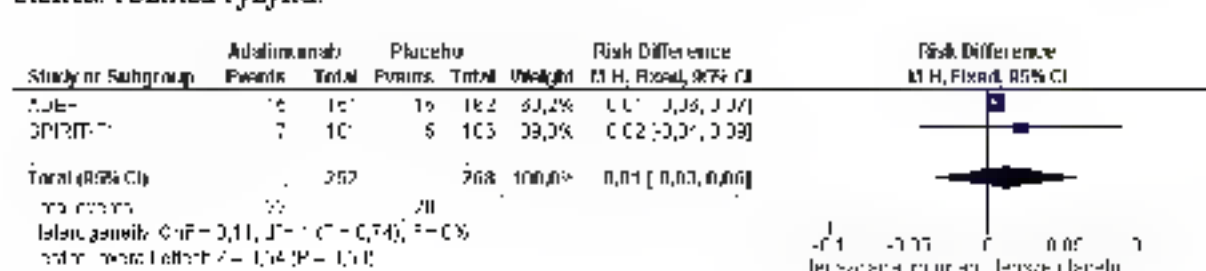
Rysunek 28. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



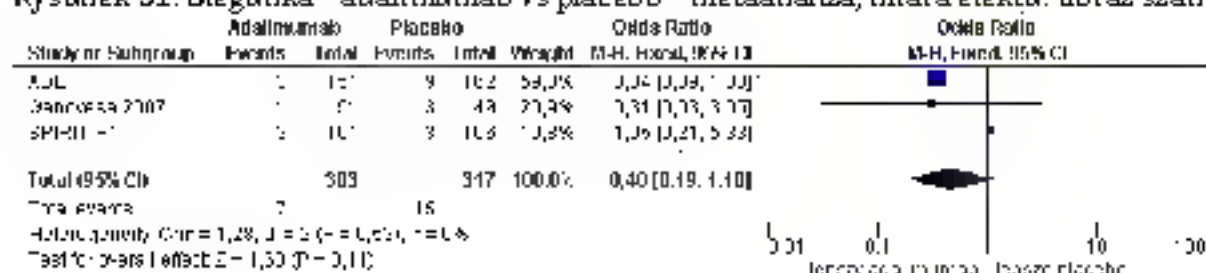
Rysunek 29. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



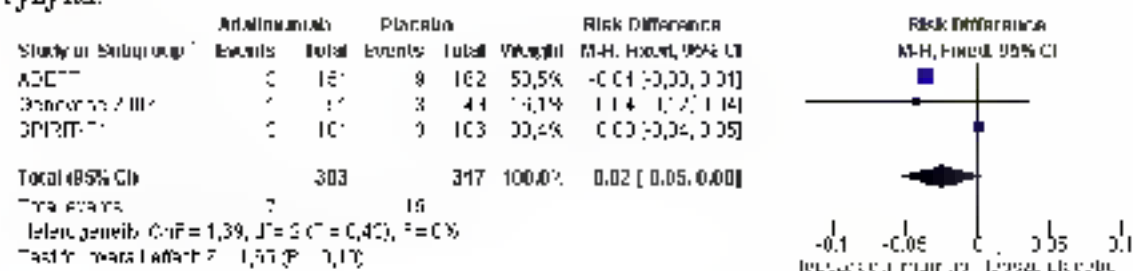
Rysunek 30. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



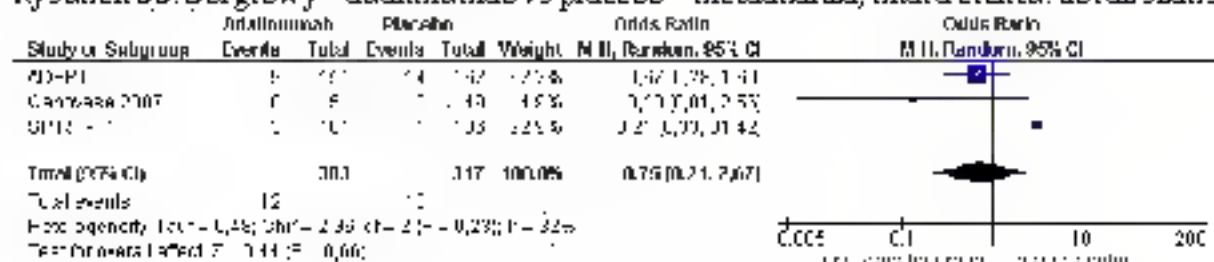
Rysunek 31. Biegunka – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



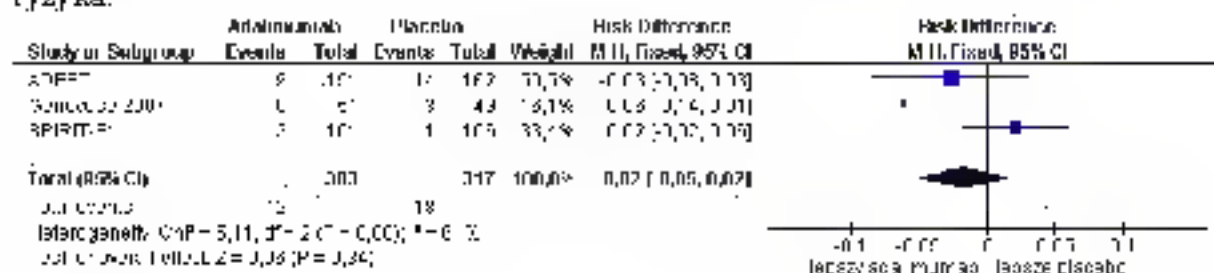
Rysunek 32. Biegunka - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



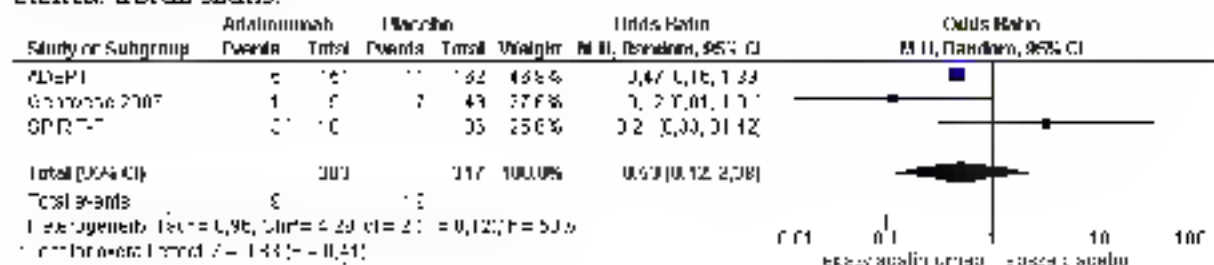
Rysunek 33. Ból głowy - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



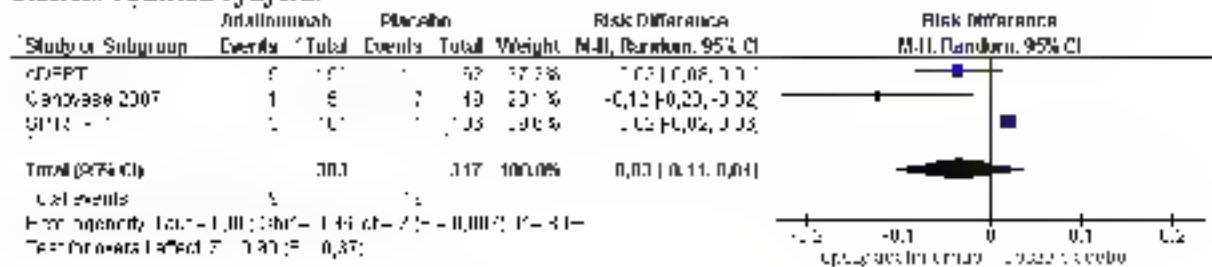
Rysunek 34. Ból głowy - adalimumab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



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 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 zeszywniającym 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 katégorycznych (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

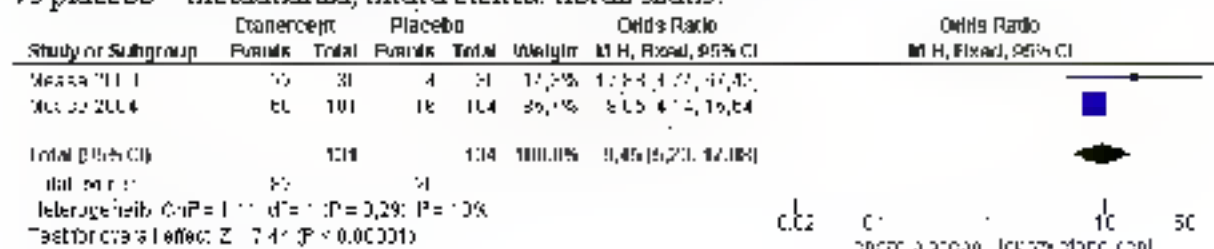
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz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

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

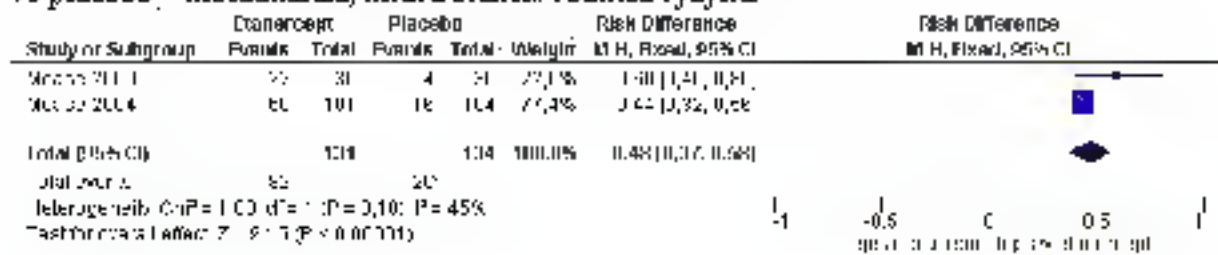
Badania	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease 2000	22	30	73,3	4	30	13,3	17,88 (4,74; 67,44)	<0,001	60,00 (40,04; 79,96)	2; (2; 3)*
Mease 2004	60**	101	59,4	16**	104	15,4	8,05 (4,14; 15,64)	<0,001	44,02 (32,20; 55,85)	3; (2; 4)
Metaanaliza (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 3B. 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) ^a	Wartość p	RD ^b (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Mease 2004	57	101	56,4	22	104	21,2	4,83 (2,61; 8,92)	0,001	35,28 (22,83; 47,74)	3 ^c (3; 5)

^a2,83 (2,09; 4,38); ^bliczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu, odczytane wartości odniesiono do wyjściowej liczby pacjentów.

4.2.2.1.2 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.

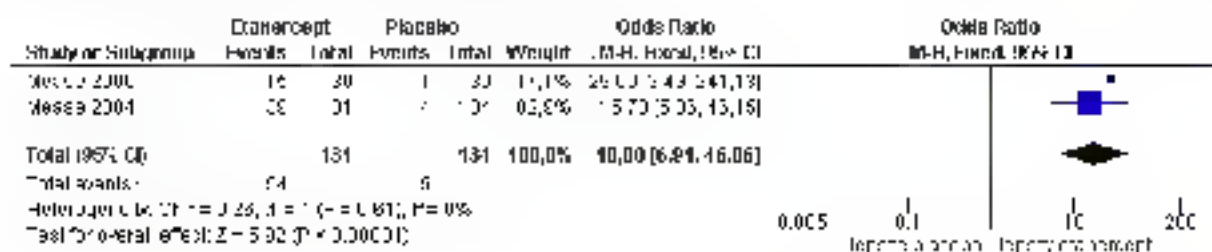
Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

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	29,00 (3,49; 241,14)	0,0018	346,67 (27,66; 65,68)	3 ^c (3; 4)

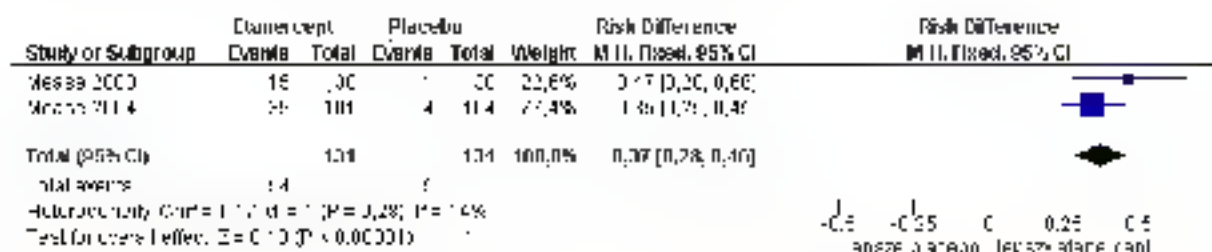
Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N*	%	n	N*	%				
Messa 2004	39**	101	38,6	4**	104	3,8	15,73 (5,36; 46,15)	<0,001	34,77 (24,58; 44,96)	3 (3; 5)*
Metaanaliza (fixed model)							18,00 (6,91; 46,86)	<0,001	37 (28; 46)	—

* 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: iloraz 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 iloraz 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 (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N*	%	n	N*	%				
Messa 2004	42	101	41,6	7	104	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.

4.2.2.1.3 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 iloraz 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 ^a	Etanercept ^b			Placebo ^b			OR (95% CI)	Wartość p	RD ^c (95% CI) w p.p.	NNT ^d (95% CI)
	n ^e	N	%	n ^e	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.

4.2.2.1.4 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 iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz tabela poniżej.

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

Badanie ^a	Etanercept ^b			Placebo ^b			OR (95% CI)	Wartość p	RD ^c (95% CI)	NNT ^d (95% CI)
	n ^e	N	%	n ^e	N	%				
Mease 2004	71	101	70,3	24	104	23,1	7,89 (4,22; 14,73)	<0,001	47,22 (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 z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu - etanercept vs placebo.

Badanie ^a	Etanercept			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	MD (95% CI) w p.p.	NNTB (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)

^a 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 ^a
	N	Średnia	SD ^b	N	Średnia	SD ^b		
Mease 2004	101	-0,6	0,60	104	-0,07	0,61	-0,53 (-0,70; -0,36)	<0,001

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

^a w 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 (pierwszorzędowym 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 zaslepionej 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.

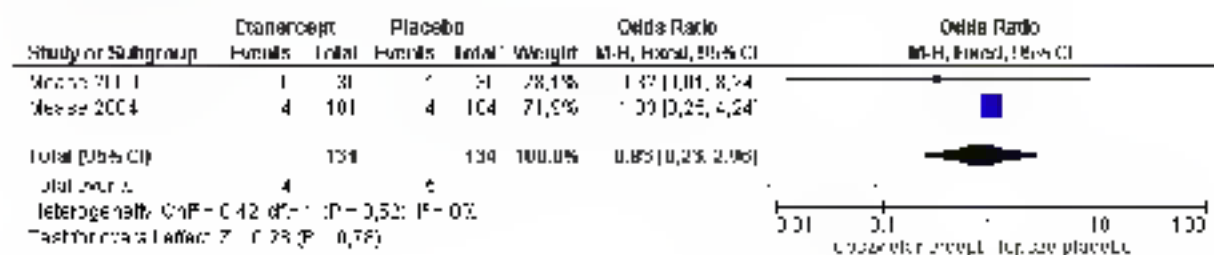
4.2.2.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane

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.

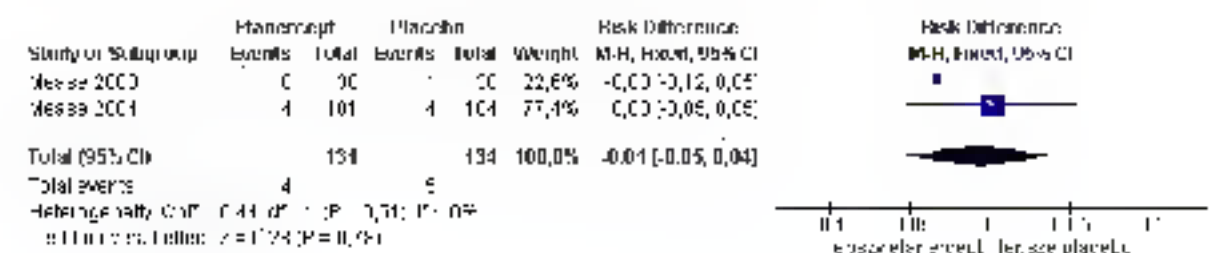
Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			OR (95% CI) Iloraz szans	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.



4.2.2.2.2 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)	—

4.2.2.2.3 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.

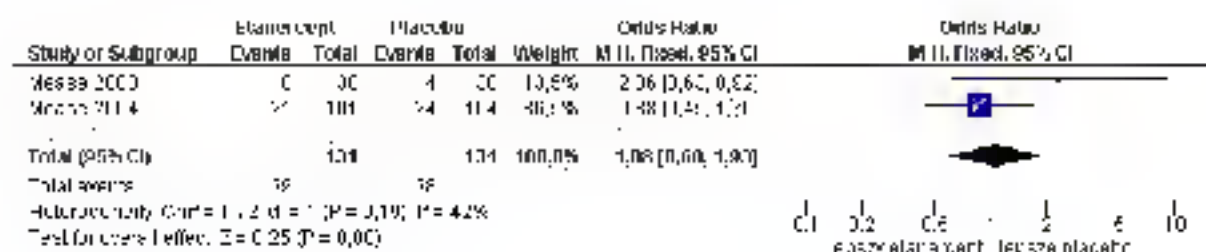
W przypadku żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą etanerceptu a grupą placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 61. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - etanercept vs placebo.

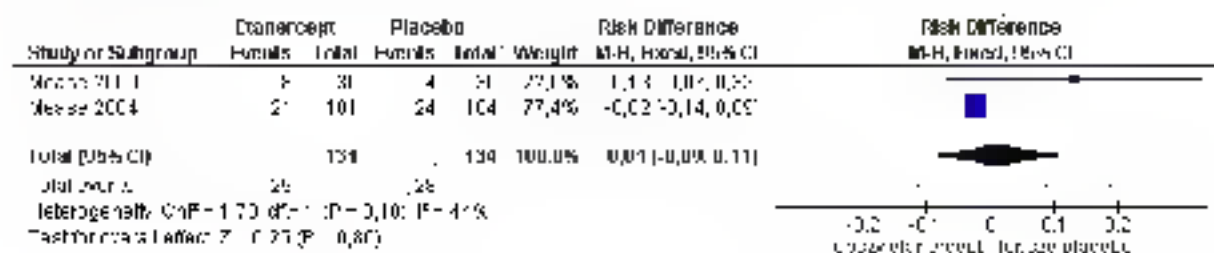
Badanie	Etanercept		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD 95% CI w p.p.	NNTH (95% CI)		
	N	%	N	%						
Infekcje górnych dróg oddechowych										
Mease 2000*	8	30	26,7	4	30	13,3	2,36 (0,63; 8,92)	0,2042	3,33 [-6,63; 33,29]	—
Mease 2004	21	101	20,8	24	104	23,1	0,88 (0,45; 1,70)	0,6928	-2,28 [-13,61; 9,04]	—
Metaanaliza (fixed model)						1,08 (0,60; 1,93)	0,80	1 (-9; 11)	—	
Ból głowy										
Mease 2000	3	30	13,3	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)	—	
Zakażenie dróg moczowych										
Mease 2004	6	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.

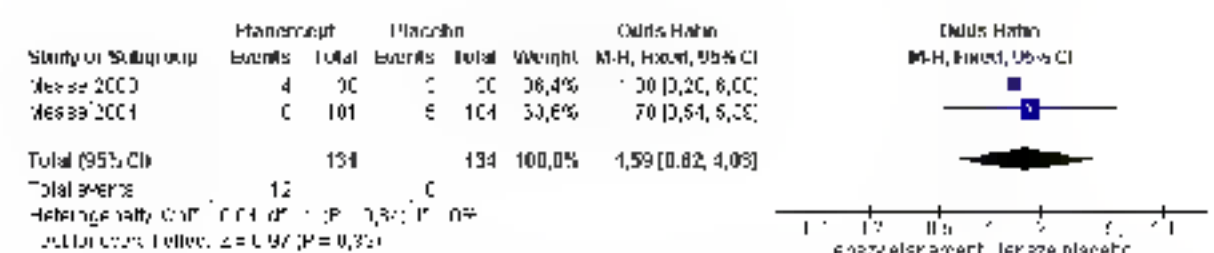
Rysunek 43. Infekcje górnych dróg oddechowych - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



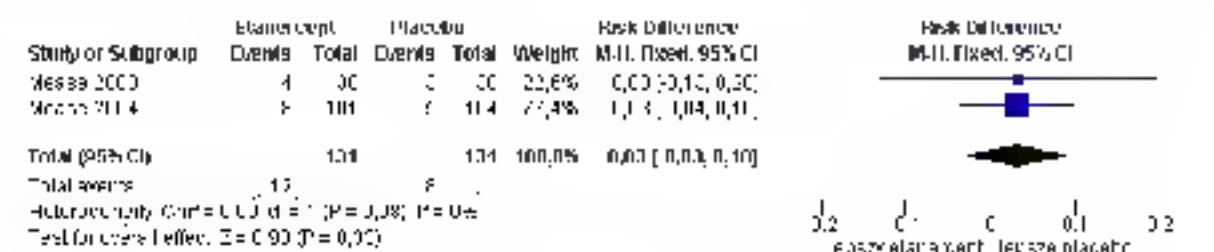
Rysunek 44. Infekcje górnych dróg oddechowych - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



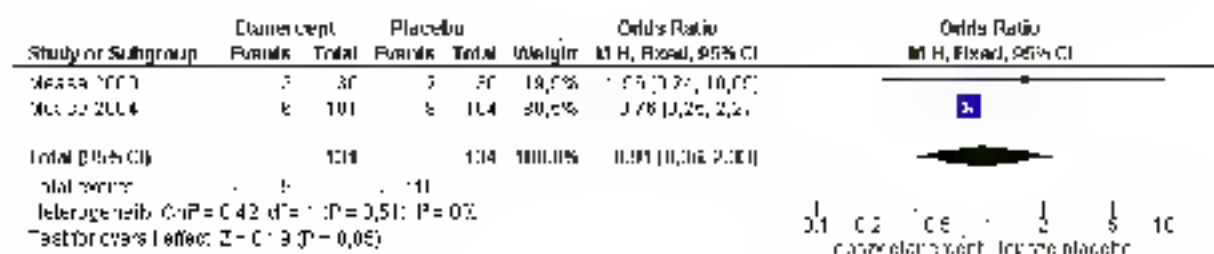
Rysunek 45. Ból głowy - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.



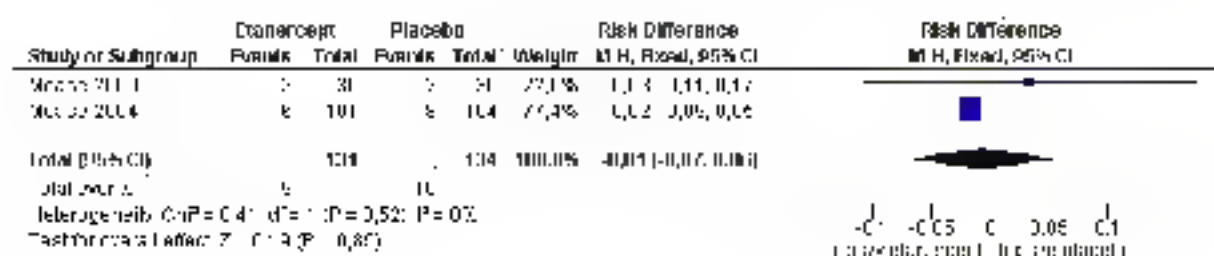
Rysunek 46. Ból głowy - etanercept vs placebo - metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.



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



Rysunek 4B. 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 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 ścięgniętych) 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 pośredniego, wynikający ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumab (FUTURE 2).

4.2.3.1.1 Odpowiedź ACR20

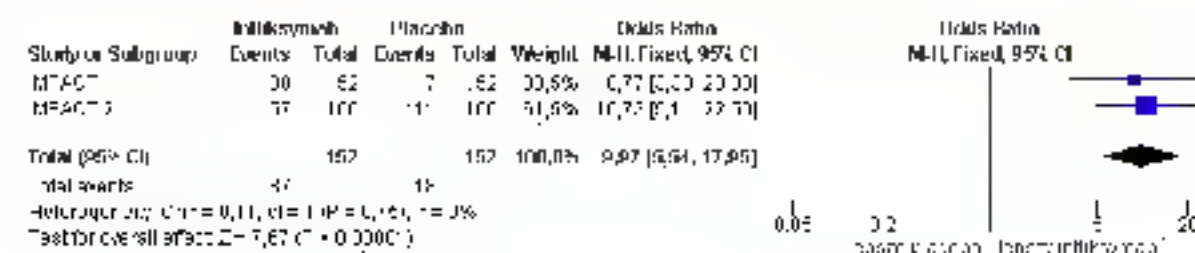
W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, metaanaliza wykazała istotną, statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - patrz 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 2	57	100	57,0	11	100	1,0	10,73 (5,11; 22,50)	<0,001	46,00 (34,52; 57,48)	3 (3; 3)**
Metaanaliza (fixed model)							9,97 (5,54; 17,95)	<0,001	45 (36; 55)	—

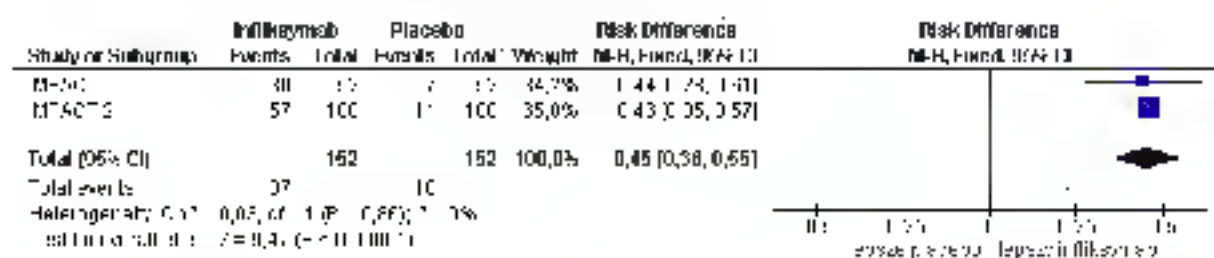
* 2,17 (1,74; 2,90); ** liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu (w badaniu odpowiedź ACR20 oceniano w 6. [IMPACT 2], 10. [IMPACT] i 14. tygodniu [oba badania] obserwacji, przyjęta wartość stanowi wartość pośrednią między pomiarami).

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



* 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 w ogółu zatem wzrosnąć w badaniu IMPACT 2).

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)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	N	%	N	%				
IMPACT	54	100	16	100	6,16 (3,17; 11,97)	<0,001	38,00 (25,87; 50,13)	3 (2; 4)

4.2.3.1.2 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.

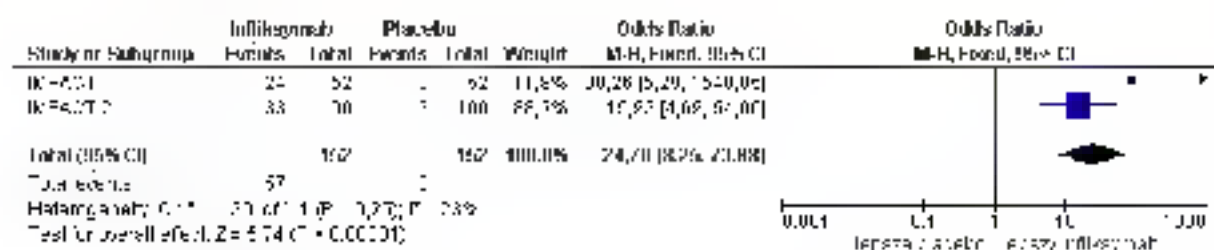
Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 - 12.-16. tydzień - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
IMPACT 1	24	52	46,2	0	52	0,0	90,26 (5,29; 1540,13)	0,0019	46,15 (32,48; 59,83)	3 (2; 4)
IMPACT 2	33*	100	33,0	3*	100	3,0	15,93 (4,69; 54,06)	<0,001	30,00 (20,20; 39,80)	4 (3; 5)
Metaanaliza							24,70 (8,25; 73,88)	<0,001	37 (22; 53)	—

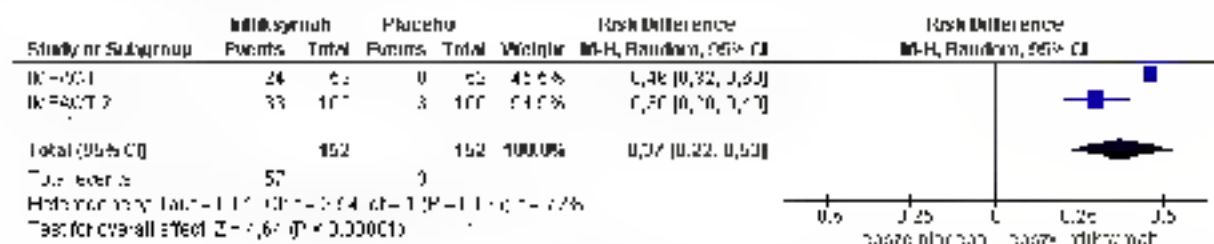
(OR: fixed model; RD: random model)

* 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 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.

Leczenie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N ^o	%	n	N ^o	%				
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).

4.2.3.1.3 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:

Leczenie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N ^o	%	n	N ^o	%				
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)

4.2.3.1.4 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.

Leczenie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p.	NNTB (95% CI)
	n	N ^o	%	n	N ^o	%				
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.	NNT ^b (95% CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%				
IMPACT	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) ^a

^a 1,69 (1,43; 2,07); ^b 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.	NNT ^b (95% CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%				
IMPACT	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) ^a

^a 2,59 (2,04; 3,57); ^b 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 2*	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.B 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 zaslepionej 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 ^a (95% CI)	Wartość p ^b	RD ^c (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	8,37 (-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 ^a (95% CI)	Wartość p ^b	RD ^c (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

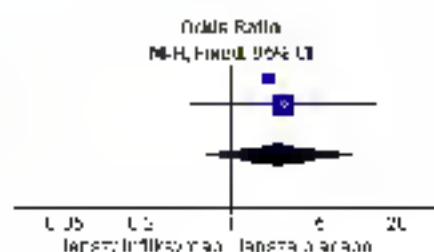
Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących infliksymab w odniesieniu do grupy placebo w zakresie częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) - 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	RD (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 2	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)	—

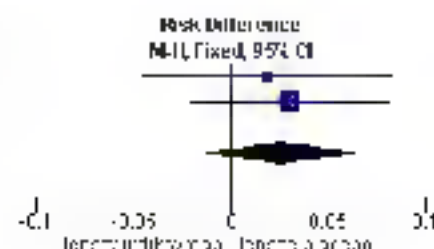
Rysunek 53. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - infliksymab vs placebo - metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.

Study or Subgroup	Infliximab		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
IMPACT	2	52	1	51	33,0%	2,00 [0,13, 32,77]
IMPACT 2	5	100	2	100	33,2%	2,58 [0,49, 13,62]
Total (95% CI)	7	152	3	151	100,0%	2,30 [0,60, 9,38]
Total events	7		3			
Heterogeneity: Chi² = 0,05, df = 1, P = 1,37, I² = 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	Infliximab		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
IMPACT	2	52	1	51	33,0%	0,02 [-0,05, 0,00]
IMPACT 2	5	100	2	100	33,0%	0,05 [-0,12, 0,13]
Total (95% CI)	7	152	3	151	100,0%	0,03 [-0,04, 0,07]
Total events	7		3			
Heterogeneity: Chi² = 0,07, df = 1, P = 0,75, I² = 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	%						
Infekcje górnych dróg oddechowych										
IMPACT	1	52	1,9	5	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)	0,715	1,81 (-7,89; 11,51)	—

4.2.4 Golimumab 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 ścięgnistych) 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)*	Wartość p	RD (95% CI) (w.p.p.)	NNTb (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%				
GO-REVEAL	72	146	49,3	10	113	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.

* w 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	39,6 [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	46	146	31,5	4	113	3,5	12,54 [4,36; 36,08]	<0,001	27,97 [19,70; 36,24]	3 [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 B0. 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.	NNTP (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 B1. 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.	NNTP (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	102	146	69,9	35	13	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 B2. Odsetek pacjentów z poprawą 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 B3. Odsetek pacjentów z poprawą 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 DAS2B-CRP

Terapia z zastosowaniem golimumabu 50 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą pod względem stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS2B-CRP w 24. tygodniu badania w stosunku do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela B4. Zmiana wyniku DAS2B-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	146	-1,43	1,34	113	-0,12	0,97	1,31 (-1,59; -1,02)	≤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 B5. 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 B6. 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 zaślepionej 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 B7. Zdarzenia niepożądane ogółem - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w pp	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 B8. Poważne zdarzenia niepożądane - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w pp	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)	—

4.2.4.2.3 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 _{95%} (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p. ²	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL	21	146	1,4	5**	113	4,4	0,30 ¹ (0,06; 1,58)	0,1548	-3,05 ² (-7,29; 1,18)	—

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

4.2.4.2.4 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 _{95%} (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w.p.p. ²	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
GO-REVEAL*	48	146	32,9	27	136	23,9	1,56 ¹ (0,90; 2,71)	0,1152	8,98 ² (-1,97; 19,93)	—

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

4.2.4.2.5 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 50 mg vs placebo - 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
	Infekcje górnych dróg oddechowych									
GO-REVEAL	17	146	11,6	7	13	6,2	2,00 (0,80; 4,99)	0,1397	5,45 (-1,39; 12,29)	—
	Zapalenie nosogardzieli									
GO-REVEAL	10	146	6,8	5	13	4,4	1,59 (0,53; 4,78)	0,4110	2,42 (-3,16; 8,01)	—
	Biegunka									
GO-REVEAL	5	146	3,4	4	13	3,5	0,97 (0,25; 3,68)	0,9600	-0,12 (-4,62; 4,39)	—
	Ból głowy									
GO-REVEAL	146	146	8	8	13	7,1	0,66 (0,23; 1,88)	0,4377	-2,29 (-8,15; 3,56)	—
	Nudność									
GO-REVEAL	4	146	2,7	5	13	4,4	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 300 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 300 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa) w odniesieniu do adalimumabu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych adalimumabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 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 ścięgniowych);
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniowych);
- zmiana wyniku HAQ-DI;
- zmiana wyniku SF-36-PCS;
- zmiana wyniku DAS28-CRP.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 300 mg w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

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

4.3.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego 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 a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej

populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jaki w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	5,74 [3,03; 10,88]	4,07 [1,73; 9,58]	1,41 [0,48; 4,10]
24	6,50 [3,30; 12,77]	4,90 [2,04; 11,73]	1,33 [0,44; 4,01]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	5,65 [1,76; 18,14]	4,07 [1,73; 9,58]	1,39 [0,33; 5,90]
24	5,00 [1,55; 16,09]	4,90 [2,04; 11,73]	1,02 [0,24; 4,40]

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 300 mg			
12-16	38,61 [26,17; 51,06]	30 [13; 46]	8,61 [-12,06; 29,28]
24	38,69 [26,60; 50,79]	35 [21; 50]	3,69 [-15,19; 22,57]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	34,20 [13,58; 54,82]	30 [13; 46]	4,20 [-22,21; 30,61]
24	31,17 [10,60; 51,74]	35 [21; 50]	-3,83 [-29,00; 21,34]

4.3.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego 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 a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg			
12-16	8,63 (3,43; 21,67)	12,09 (6,46; 22,61)	0,71 (0,23; 2,18)
24	7,00 (2,93; 16,74)	5,82 (1,15; 15,76)	1,20 (0,32; 4,52)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	4,00 (0,98; 16,38)	5,82 (2,15; 15,76)	0,69 (0,12; 3,86)

Tabela 95. Odpowiedź ACR50 - 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 300 mg			
12-16	29,88 (19,34; 40,42)	28 (23; 34)	1,88 (-10,01; 13,77)
24	27,86 (17,21; 38,51)	29 (22; 36)	-1,14 (-13,88; 11,60)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	18,70 (0,90; 36,50)	29 (22; 36)	-10,30 (-29,43; 8,83)

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 a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	24,25 (3,18; 184,66)	10,65 (2,54; 44,61)	2,28 (0,19; 27,34)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	13,70 (0,73; 258,35)	10,65 (2,54; 44,61)	1,29 (0,05; 33,70)

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 300 mg			
24	-18,98 (-10,89; 27,07)	21 (16,00; 27)	-2,02 (-11,80; 7,76)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	15,15 (2,20; 28,11)	21 (16,00; 27)	-5,85 (-19,92; 8,22)

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 a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg		
24	4,05 [2,24; 7,34]	5,12 [3,14; 8,37]	0,79 [0,37; 1,71]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg		
24	-33,41 [-20,32; -46,49]	-37,43 [-27,29; -47,56]	-4,02 [-20,57; 12,53]

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

4.3.1.5 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego 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 tuszczycę.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	8,91 (3,18; 24,95)	26,99 (2,61; 279,05)	3,03 (0,03; 4,24)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	19,25 (1,77; 209,55)	26,99 (2,61; 279,05)	1,41 (0,03; 20,12)

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 300 mg			
24	47,14 (28,72; 65,55)	51 (38; 65)	-3,86 (-26,69; 18,97)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	55,30 (22,86; 87,75)	51 (38; 65)	4,30 (-30,84; 39,44)

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 tuszczycę.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 (OR 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg			
24	9,29 [2,80; 30,75]	22,55 [1,84; 276,21]	2,41 [0,03; 6,62]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	6,29 [0,58; 68,43]	22,55 [1,84; 276,21]	3,58 [0,01; 8,87]

Tabela 103. Odpowiedź PASI90 - 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 300 mg			
24	39,48 [-21,89; 57,07]	36 [-28; 45]	3,48 [-16,06; 23,02]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	28,03 [-4,41; 60,48]	36 [-28; 45]	7,97 [-41,51; 25,57]

4.3.1.7 Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniowych)

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem ustąpienia *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgniowych) 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 w przypadku większości porównań istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgniowych) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), oraz dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* (zapalenie przyczepów

ścięgniętych} w 24. tygodniu obserwacji dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 104. Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) - 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 300 mg			
24	3,39 (1,54; 7,47)	1,98 (0,83; 4,70)	0,71 (0,53; 0,93)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	11,67 (2,12; 64,33)	1,98 (0,83; 4,70)	5,89 (0,87; 39,96)

Tabela 105. Ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych) - 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 300 mg			
24	26,68 (10,21; 43,14)	-12,84 (-3,11; 28,80)	-13,84 (-9,09; 36,77)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	43,94 (18,70; 69,17)	-12,84 (-3,11; 28,80)	31,10 (1,24; 60,96)

4.3.1.B Zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych)

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

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

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę pod względem zmiany wyniku *enthesitis* w 12.-16. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg (różnice na korzyść grupy leczonej sekukinumabem). Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

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

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
	Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg*		
12-16	-1,70 [-3,17; -0,23]	0,00 [-0,67; 0,67]	-1,70 [-3,33; -0,08]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych).

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 a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

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

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
	Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg*		
24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,26 [-0,34; -0,18]	-0,01 [-0,16; 0,18]

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

4.3.1.10 Zmiana wyniku SF-36-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 przez SF-36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 108. Zmiana wyniku SF-36-PCS - sekukinumab vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
	Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg*		
24	5,30 (2,91; 7,69)	5,96 (2,04; 9,88)	0,66 (-5,25; 3,93)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF-36-PCS.

4.3.1.11 Zmiana wyniku DAS28-CRP

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP 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 zmiany wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono w przypadku całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

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

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
	Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg*		

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
24	0,65 (-1,01; 0,29)	-0,90 (-1,25; -0,55)	0,25 (-0,25; 0,75)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem 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 (pierwszorzędownym 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*) 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,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - o infekcji górnych dróg oddechowych,
 - o zapalenia nosogardzieli,
 - o biegunki,
 - o bólu głowy,
 - o nudności,
 - o zapalenie zatok,
 - o tuszczycowych artropatie,
 - o zakażenie dróg moczowych.

* informacje dotyczące horyzontu obserwacji w zakresie bezpieczeństwa w badaniu SPIRIT-P1 podano w suplemencie do 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.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

4.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

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

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

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą sekukinumabu a grupą adalimumabu. 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
0,92 [0,52; 1,61]	0,89 [0,34; 2,36]	1,03 [0,34; 3,17]

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
2,16 [-15,95; 11,62]	2 [-23; 18]	-0,16 [-24,86; 24,54]

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 (metaanaliza wyników):
 - o ADEPT (24. tydzień),
 - o SPIRIT-P1 (24. tydzień),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem a 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
2,53 (0,48; 13,34)	1,05 (0,45; 2,46)	2,41 (0,37; 15,58)

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
2,96 (-2,15; 8,07)	0 (-3; 3)	2,96 (-2,97; 8,89)

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 (metaanaliza wyników):
 - o ADEPT (24. tydzień),
 - o SPIRIT-P1 (24. tydzień),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy

sekukinumabem a 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
0,65 (0,11; 3,95)	1,05 (0,41; 2,68)	0,62 (0,08; 4,67)

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
1,06 (-5,44; 3,32)	0 (-3; 3)	-1,06 (-6,37; 4,25)

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 (metaanaliza wyników):
 - o ADEPT (24. tydzień),
 - o SPIRIT-P1 (24. tydzień),
 - o Genovese 2007 (12. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń pomiędzy grupą sekukinumabu i adalimumabu. 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 0,93 (0,50; 1,70)	Adalimumab vs placebo 1,02 (0,73; 1,43)	Sekukinumab vs adalimumab 0,91 (0,45; 1,83)

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 -1,61 (-14,35; 11,13)	Adalimumab vs placebo 2 (-12; 9)	Sekukinumab vs adalimumab -0,39 (-16,12; 16,90)

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 (wyniki dla tych samych kategorii zdarzeń metaanalizowano):
 - 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 a 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		
0,54 (0,15; 1,91)	0,92 (0,55; 1,54)	0,59 (0,15; 2,32)	
	Zapalenie nosogardzieli		
0,72 (0,24; 2,15)	1,19 (0,65; 2,24)	0,61 (0,17; 2,15)	
	Biegunka		
0,65 (0,11; 3,95)	0,48 (0,19; 1,18)	1,35 (0,18; 10,11)	
	Ból głowy		
1,77 (0,50; 6,25)	0,10 (0,03; 1,46)	2,53 (0,58; 11,95)	
	Nudność		
0,73 (0,16; 3,34)	2,14 (0,38; 11,97)	0,34 (0,03; 3,40)	
	Zapalenie zatok		
0,98 (0,06; 15,89)	0,69 (0,11; 4,24)	1,42 (0,05; 39,84)	
	Kuszczykowe artropatie		
0,19 (0,01; 4,05)	0,53 (0,12; 2,38)	0,36 (0,01; 10,25)	
	Zakażenie dróg moczowych		
0,48 (0,09; 2,68)	2,14 (0,38; 11,97)	0,22 (0,02; 2,52)	

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		
3,14 (-9,53; 3,24)	-1 (-6; 4)	2,14 (-10,25; 5,97)	
	Zapalenie nosogardzieli		
2,16 (-9,31; 4,99)	1 (0; 6)	3,16 (-11,60; 5,28)	
	Biegunka		
-1,06 (-5,44; 3,32)	-2 (-5; 0)	0,94 (-4,10; 5,98)	
	Ból głowy		
2,92 (-3,43; 9,27)	1 (-7; 4)	4,92 (-3,48; 13,32)	
	Nudność		
1,08 (-6,23; 4,07)	2,07 (-2,53; 6,68)	3,15 (-10,06; 3,76)	
	Zapalenie zatok		
-0,02 (-2,81; 2,77)	-0,85 (-5,02; 3,32)	0,83 (-4,19; 5,85)	
	Kuszczykowe artropatie		
-2,04 (-5,42; 1,34)	-3 (-11; 4)	0,96 (-7,27; 9,19)	
	Zakażenie dróg moczowych		
2,08 (-6,86; 2,70)	2,07 (-2,53; 6,68)	4,15 (-10,79; 2,49)	

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 300 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa) w odniesieniu do etanerceptu. Należy zauważyć, że porównanie dotyczące zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych etanerceptem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 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 300 mg w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa jest możliwa dla następujących punktów końcowych:

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

4.4.1.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego 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. (pierwszorzędowy punkt końcowy badań FUTURE 2 i Mease 2004), i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	5,7 (3,03; 10,88)	9,45 (5,23; 17,08)	0,61 (0,25; 1,45)
24	6,50 (3,30; 12,77)	4,83 (2,61; 8,92)	1,35 (0,54; 3,36)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,45 (5,23; 17,08)	0,60 (0,16; 2,21)
24	5,00 (1,55; 16,09)	4,83 (2,61; 8,92)	1,04 (0,28; 3,88)

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 300 mg			
12-16	38,61 (26,17; 51,06)	4,48 (37; 58)	-9,99 (-25,67; 6,89)
24	38,69 (26,60; 50,79)	35,28 (22,83; 47,74)	3,41 (-13,95; 20,77)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	34,20 (13,58; 54,82)	4,48 (37; 58)	-13,80 (-36,94; 9,34)

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
24	31,17 (10,60; 51,74)	35,28 (22,83; 47,74)	4,11 (-28,16; 19,94)

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 grupą sekukinumabu i etanerceptu. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	8,63 (3,43; 21,67)	18,00 (6,91; 46,86)	2,08 (0,13; 1,81)
24	7,00 (2,93; 16,74)	9,86 (4,16; 23,38)	0,71 (0,21; 2,42)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	4,00 (0,98; 16,38)	9,86 (4,16; 23,38)	0,41 (0,08; 2,12)

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 300 mg			
12-16	29,88 (19,34; 40,42)	37 (28; 46)	-7,12 (-20,98; 6,74)

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
24	27,86 (1,21; 38,51)	1,85 (24,10; 45,60)	-6,99 (-22,12; 8,14)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	18,70 (0,90; 36,50)	34,85 (24,10; 45,60)	-16,15 (-36,94; 4,64)

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 w zakresie większości porównań 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 300 mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR), oraz dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

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 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg.

Tabela 124. Odpowiedź ACR70 - 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 300 mg			
24	24,25 (3,18; 184,66)	3,70 (0,99; 13,86)	6,55 (0,58; 73,84)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	13,70 (0,73; 258,35)	3,70 (0,99; 13,86)	3,70 (0,15; 92,44)

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 300 mg			
24	18,98 (10,89; 27,07)	7,02 (0,36; 13,67)	11,96 (1,48; 22,44)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	15,15 (2,20; 28,11)	7,02 (0,36; 13,67)	8,13 (-6,43; 22,69)

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 300 mg dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Brak wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	4,05 (2,24; 7,34)	7,89 (4,22; 14,73)	1,95 (0,22; 1,22)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	33,41 [20,32; 46,49]	47,22 [35,18; 59,26]	-13,81 [-31,59; 3,97]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 łuszczycę.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorazem szans (OR) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupie leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 128. Odpowiedź PASI75 - 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 300 mg			
24	8,91 (3,18; 24,95)	8,82 (1,93; 40,42)	1,01 (0,16; 6,34)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	19,25 (1,77; 209,55)	8,82 (1,93; 40,42)	2,18 (0,13; 37,00)

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 300 mg			
24	47,14 (28,72; 65,55)	19,50 (8,48; 30,53)	27,64 (6,18; 49,10)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	55,30 (22,86; 87,75)	19,50 (8,48; 30,53)	35,80 (1,53; 70,07)

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 HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do etanerceptu. Istotne statystycznie różnice w stosunku do etanerceptu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg*			
24	-0,25 (-0,40; 0,10)	-0,53 (-0,70; -0,36)	0,28 (0,05; 0,51)

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

4.4.1.7 Zmiana wyniku SF-36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem zmiany wyniku SF-36-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 SF-36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 131. Zmiana wyniku SF-36-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 300 mg*			
24	-5,30 (-2,91; 7,69)	8,60 (3,60; 13,60)	-3,30 (-8,84; 2,24)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF-36-PCS.

4.4.2 Bezpieczeństwo

Podczas analizy danych dotyczących 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

(pierwszorzędownym 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 publikowanych danych nie uwzględnia różnic w czasie ekspozycji (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). 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 300 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 (metaanaliza wyników):
 - 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 a 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	
2,53 (0,48; 13,34)	0,83 (0,23; 2,96)	3,05 (0,37; 24,81)	

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	
2,96 (-2,15; 8,07)	-1 (-5; 4)	3,96 (-2,85; 10,77)	

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	
0,65 (0,11; 3,95)	1,03 (0,06; 16,69)	0,63 (0,02; 17,73)	

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
-1,06 [-5,44; 3,32]	0,03 [-2,66; 2,72]	-1,09 [-6,23; 4,05]

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 etanercept z placebo (wyniki dla tych samych kategorii zdarzeń metaanalizowano):
 - 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
0,54 (0,15; 1,91)	Infekcje górnych dróg oddechowych 1,08 (0,60; 1,93)	0,50 (0,12; 2,03)
1,77 (0,50; 6,25)	Ból głowy 1,59 (0,62; 4,03)	1,11 (0,23; 5,36)
0,98 (0,06; 15,99)	Zapalenie zatok 0,91 (0,36; 2,33)	1,08 (0,06; 20,41)
0,48 (0,09; 2,68)	Zakazanie dróg moczowych 1,03 (0,32; 3,31)	0,47 (0,06; 3,66)

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)	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
	Infekcje górnych dróg oddechowych	4,14 [-1,600; 7,72]
3,14 [-9,33; 3,24]	1 [-9; 11]	
	Ból głowy	-0,08 [-9,17; 9,01]
2,92 [-3,43; 9,27]	3 [-3; 10]	
	Zapalenie zatok	-0,98 [-6,09; 8,05]
-0,02 [-2,81; 2,77]	-1 [-7; 6]	
	Zakrzepienie dróg moczowych	-2,25 [-10,26; 5,76]
-2,08 [-6,86; 2,70]	0,17 [-6,26; 6,60]	

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 w przypadku ACR20, w pozostałych przypadkach z 16. tygodnia obserwacji), IMPACT 2 (wyniki z 12. tygodnia w przypadku ACR20 i ACR50 oraz 24. tygodnia obserwacji 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 300 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany, oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa) w odniesieniu do infliksymabu. Należy zauważyć, że porównanie zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono w stosunku do pacjentów leczonych infliksymabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 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 SF-36-PCS.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 300 mg w podgrupie pacjentów leczonych 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 infliksymab 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. (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 300 mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	5,74 (3,03; 10,88)	9,97 (5,54; 17,95)	1,75 (0,24; 13,37)
24	6,50 (3,30; 12,77)	4,16 (3,17; 11,97)	1,06 (0,41; 2,72)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa			
12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,45 (5,23; 17,08)	1,60 (0,16; 16,21)
24	5,00 (1,55; 16,09)	6,16 (3,17; 11,97)	0,81 (0,21; 3,12)

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 300 mg			
12-16	38,61 (26,17; 51,06)	45 (36; 55)	-6,39 (-22,05; 9,27)
24	38,69 (26,60; 50,79)	38,00 (25,87; 50,13)	0,69 (-16,44; 17,82)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa			
12-16	34,20 (13,58; 54,82)	45 (36; 55)	-10,80 (-33,50; 11,90)
24	31,17 (10,60; 51,74)	38,00 (25,87; 50,13)	-6,83 (-30,71; 17,05)

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 infliksymab z placebo:
 - o IMPACT (16. tydzień),*
 - 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

* metaanaliza 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 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	8,63 (3,43; 21,67)	24,70 (8,25; 73,88)	0,35 (0,08; 1,46)
24	7,00 (2,93; 16,74)	16,68 (5,68; 48,95)	0,42 (0,11; 1,68)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	4,00 (0,98; 16,38)	16,68 (5,68; 48,95)	0,24 (0,04; 1,41)

Tabela 141. Odpowiedź ACR50 - sekukinumab vs infliksymab - porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
	sekukinumab vs placebo	infliksymab vs placebo	sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg			
12-16	29,88 (19,34; 40,42)	37 (22; 53)	-7,12 (-25,86; 11,62)
24	27,86 (17,21; 38,51)	37,00 (26,62; 47,38)	-9,14 (-24,01; 5,73)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	18,70 (0,90; 36,50)	37,00 (26,62; 47,38)	-18,30 (-38,91; 2,31)

4.5.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR70 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 ACR70 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300

mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg		
24	24,25 (3,18; 184,66)	18,12 (4,18; 78,66)	1,34 (0,11; 16,39)
	Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa		
24	13,70 (0,73; 258,35)	18,12 (4,18; 78,66)	0,76 (0,03; 20,11)

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 300 mg		
24	18,98 (10,89; 27,07)	25,00 (15,88; 34,12)	-6,02 (-18,21; 6,17)
	Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa		
24	15,15 (2,20; 28,11)	25,00 (15,88; 34,12)	-9,85 (-25,69; 5,99)

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

Tabela 144. Odpowiedź PsARC - 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 300 mg		
24	4,05 [2,24; 7,34]	4,96 [2,72; 9,03]	0,82 [0,35; 1,90]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitarami 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 300 mg		
24	-33,41 [-20,32; -46,49]	-38,00 [-25,18; -50,82]	-4,59 [-22,91; 12,73]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitarami 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 tuszczycę.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorazem szans (OR) wykazało istotnie 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 300 mg.

Porównanie pośrednie w przypadku większości porównań nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej

inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD), oraz dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR).

Tabela 146. Odpowiedź PASI75 - 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 300 mg			
24	8,91 [3,18; 24,95]	130,30 [17,29; 982,05]	0,07 [0,01; 0,66]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	19,25 [1,77; 209,55]	130,30 [17,29; 982,05]	0,15 [0,01; 3,37]

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 300 mg			
24	47,14 [28,72; 65,55]	59,09 [48,33; 69,86]	-11,95 [-33,28; 9,38]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	55,30 [22,86; 87,75]	59,09 [48,33; 69,86]	-3,79 [-37,97; 30,39]

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.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300

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

Tabela 148. Odpowiedź PASI90 - 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 300 mg			
24	9,29 (2,80; 30,75)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,08 (0,00; 1,79)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	6,29 (0,58; 68,43)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,06 (0,00; 2,28)

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 300 mg			
24	-39,48 (-21,89; 57,07)	-38,55 (-28,02; 49,09)	0,93 (-19,57; 21,43)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	-28,03 (-4,41; 60,48)	-38,55 (-28,02; 49,09)	-10,52 (-44,63; 23,59)

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 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg [*]			
24	-0,25 [-0,40; 0,10]	-0,72 [-0,96; -0,48]	0,47 [0,19; 0,75]

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

4.5.1.B Zmiana wyniku SF-36-PCS

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem zmiany wyniku SF-36-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 SF-36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 151. Zmiana wyniku SF-36-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 300 mg [*]			
24	-5,30 [-2,91; -7,69]	-6,40 [-3,90; -8,90]	-1,10 [-1,56; -2,36]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF-36-PCS.

4.5.2 Bezpieczeństwo

Przy analizie danych dotyczących 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

(pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia różnic pod względem czasu ekspozycji (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 częstości 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 300 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 0,92 (0,52; 1,61)	Infliksymab vs placebo 1,48 (0,64; 3,43)	Sekukinumab vs infliksymab 0,62 (0,23; 1,71)

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 -2,16 (-15,95; 11,62)	Infliksymab vs placebo 8,37 (-9,44; 26,19)	Sekukinumab vs infliksymab -10,53 (-33,06; 12,00)

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 a infliksymabem. Brak różnic istotnych statystycznie 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 2,53 (0,48; 13,34)	Infliksymab vs placebo 0,98 (0,06; 16,11)	Sekukinumab vs infliksymab 2,58 (0,10; 66,80)

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
2,96 (-2,15; 8,07)	-0,04 (-5,37; 5,29)	3,00 (-4,38; 10,38)

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 infliksymab z placebo (metaanaliza wyników):
 - o IMPACT (16. tydzień),
 - o IMPACT 2 (24. tydzień).

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

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
0,65 (0,11; 3,95)	2,38 (0,60; 9,39)	0,27 (0,03; 2,61)

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
-1,06 (-5,44; 3,32)	3 (-1; 7)	-4,06 (-9,99; 1,87)

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 grupą sekukinumabu i infliksymabu. 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			
0,54 (0,15; 1,91)	0,18 (0,02; 1,60)	3,00 (0,24; 37,79)	
Ból głowy			
1,77 (0,50; 6,25)	1,33 (0,28; 6,28)	1,33 (0,18; 9,87)	

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	
Infekcje górnych dróg oddechowych			
-3,14 (-5,53; -3,24)	7,88 (-16,86; 1,09)	4,74 (-6,27; 15,75)	
Ból głowy			
2,92 (-3,43; 9,27)	1,81 (-7,89; 11,51)	1,11 (-10,48; 12,70)	

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 300 mg stosowanego u wszystkich pacjentów, u których był podawany oraz w podgrupie wyróżnionej ze względu na wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa (pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa) w odniesieniu do golimumabu. Należy zauważyć, że porównanie dotyczące zarówno całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono w stosunku do grupy pacjentów leczonych golimumabem, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych inhibitorów TNF-alfa.

Skuteczność leku w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 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 SF-36-PCS;
- zmiana wyniku DAS28-CRP.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 300 mg w podgrupie pacjentów leczonych 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. (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 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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
	Cała populacja		Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg
12-16	5,74 (3,03; 10,88)	10,02 (4,85; 20,71)	0,57 (0,22; 1,51)
24	6,50 (3,30; 12,77)	7,68 (4,02; 14,66)	0,85 (0,33; 2,16)
	Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa		
12-16	5,65 (1,76; 18,14)	10,02 (4,85; 20,71)	0,56 (0,14; 2,23)
24	5,00 (1,55; 16,09)	7,68 (4,02; 14,66)	0,65 (0,17; 2,48)

Tabela 161. Odpowiedź ACR20 - 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 300 mg		
12-16	-38,61 (-26,17; 51,06)	40,47 (30,81; 50,12)	-1,86 (-17,61; 13,89)

Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD; 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD; 95%CI)
	Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
24	38,69 (26,60; 50,79)	39,67 (29,54; 49,79)	-0,98 (-16,75; 14,79)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
12-16	34,20 (13,58; 54,82)	40,47 (30,81; 50,12)	-6,27 (-29,04; 16,50)
24	31,17 (10,60; 51,74)	39,67 (29,54; 49,79)	-8,50 (-31,43; 14,43)

4.6.1.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem uzyskiwania 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., i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
12-16	8,63 (3,43; 21,67)	45,23 (6,11; 334,57)	0,19 (0,02; 1,73)
24	7,00 (2,93; 16,74)	12,54 (4,36; 36,08)	0,56 (0,14; 2,20)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	4,00 (0,98; 16,38)	12,54 (4,36; 36,08)	0,32 (0,05; 1,85)

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 300 mg			
12-16	29,88 (19,34; 40,42)	27,88 (20,34; 35,43)	2,00 (-10,96; 14,96)
24	27,86 (17,21; 38,51)	27,97 (19,70; 36,24)	-0,11 (-13,59; 13,37)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	18,70 (0,90; 36,50)	27,97 (19,70; 36,24)	-9,27 (-28,90; 10,36)

4.6.1.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 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 ACR70 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji lezonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych 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: 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 300 mg			
24	24,25 (3,18; 184,66)	25,41 (3,40; 190,15)	0,95 (0,05; 16,64)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	13,70 (0,73; 258,35)	25,41 (3,40; 190,15)	0,54 (0,02; 18,92)

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 300 mg			
24	18,98 (10,89; 27,07)	17,61 (11,08; 24,14)	1,37 (-9,03; 11,77)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	15,15 (2,20; 28,11)	17,61 (11,08; 24,14)	2,46 (-1,697; 12,05)

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

Tabela 166: Odpowiedź PsARC - 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 300 mg			
24	4,05 (2,24; 7,34)	5,62 (3,28; 9,62)	1,072 (0,32; 3,61)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	33,41 [20,32; 46,49]	40,66 [29,45; 51,87]	7,25 [-24,48; 9,98]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych 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 łuszczycę.

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 300 mg.

Porównanie pośrednie w zakresie większości porównań nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD), oraz dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR).

Tabela 168. Odpowiedź PASI75 – 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 300 mg			
24	8,91 (3,18; 24,95)	91,20 (12,20; 681,95)	0,10 (0,01; 0,94)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	19,25 (1,77; 209,55)	91,20 (12,20; 681,95)	0,21 (0,01; 4,79)

Tabela 169. Odpowiedź PASI75 – 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 300 mg			
24	47,14 (28,72; 65,55)	54,51 (44,51; 64,51)	-7,37 (-28,33; 13,59)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	55,30 (22,86; 87,75)	54,51 (44,51; 64,51)	0,79 (-33,16; 34,74)

4.6.1.6 Odpowiedź PASI90

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 PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez tłuszczycę.

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a golimumabem. Brak różnic istotnych statystycznie w stosunku do golimumabu stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i podgrupie pacjentów leczonych 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 300 mg			
24	9,29 [2,80; 30,75]	70,86 [4,26; 1178,87]	7,013 [0,01; 2,79]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	6,29 [0,58; 68,43]	70,86 [4,26; 1178,87]	0,09 [0,00; 3,54]

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 300 mg			
24	-39,48 [-21,89; 57,07]	-32,35 [-23,12; 41,59]	7,13 [-12,74; 27,00]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa			
24	-28,03 [-4,41; 60,48]	-32,35 [-23,12; 41,59]	-4,32 [-38,05; 29,41]

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 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg*			
24	-0,25 [-0,40; 0,10]	-0,34 [-0,47; -0,21]	0,09 [-0,11; 0,29]

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

4.6.1.8 Zmiana wyniku SF-36-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 SF-36-PCS) w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 173. Zmiana wyniku SF-36-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 300 mg*			
24	-5,30 [-2,91; 7,69]	-6,75 [-4,56; 8,94]	-1,45 [-1,69; 1,79]

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku SF-36-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. Istotne statystycznie różnice w stosunku do golimumabu stwierdzono w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest wyników dla podgrupy pacjentów leczonych 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 300 mg*		
24	-0,65 (-1,01; -0,29)	1,31 (-1,59; -1,03)	-0,66 (0,20; 1,12)

* brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla zmiany wyniku DAS28-CRP.

4.6.2 Bezpieczeństwo

Podczas analizy danych dotyczących 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 publikowanych danych nie uwzględnia różnic pod względem czasu ekspozycji (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,
- 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.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

4.6.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem 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 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
0,92 (0,52; 1,61)	1,45 (0,87; 2,41)	0,63 (0,30; 1,36)

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
2,16 (-15,95; 11,62)	8,52 (-3,29; 20,33)	-10,68 (-28,83; 7,47)

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. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - o GO-REVEAL (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic 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
2,53 [0,48; 13,34]	0,32 [0,08; 1,26]	7,91 [0,91; 68,52]

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
2,96 [-2,15; 8,07]	-4,14 [-9,14; 0,87]	7,10 [-0,05; 14,25]

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
0,65 (0,11; 3,95)	0,30 (0,06; 1,58)	2,17 (0,19; 24,49)

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
-1,06 (-5,44; 3,32)	-3,05 (-7,29; 1,18)	1,99 (-4,10; 8,08)

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 a 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
0,93 (0,50; 1,70)	1,56 (0,90; 2,71)	0,60 (0,26; 1,36)

Tabela 1B2. 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
-1,61 [-14,35; 11,13]	8,98 [-1,97; 19,93]	-10,59 [-27,39; 6,21]

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 a golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 1B3. 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	
0,54 (0,15; 1,91)	2,00 (0,80; 4,99)	0,27 (0,06; 1,29)
	Zapalenie nosogardzieli	
0,72 (0,24; 2,15)	1,59 (0,53; 4,78)	0,45 (0,10; 2,14)
	Biegunka	
0,65 (0,11; 3,95)	0,97 (0,25; 3,68)	0,67 (0,07; 6,29)
	Ból głowy	
1,77 (0,50; 6,25)	0,66 (0,23; 1,88)	2,68 (0,52; 13,86)
	Nudność	
0,73 (0,16; 3,34)	0,61 (0,16; 2,32)	1,20 (0,16; 9,06)

Tabela 1B4. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
	Infekcje górnych dróg oddechowych	
-3,14 [-9,53; 3,24]	-5,45 [-1,39; 12,29]	8,57 [-2,795; 0,77]
	Zapalenie nosogardzieli	
-2,16 [-9,31; 4,98]	2,42 [-3,16; 8,01]	-4,58 [-13,65; 4,49]
	Biegunka	
-1,06 [-5,44; 3,32]	-0,12 [-4,62; 4,39]	-0,94 [-7,22; 5,34]
	Ból głowy	
2,92 [-3,43; 9,27]	2,9 [-8,15; 3,58]	5,21 [-3,43; 13,85]
	Nudności	
-1,08 [-6,23; 4,07]	-1,69 [-6,31; 2,94]	0,61 [-6,31; 7,53]

5 Analiza wyników uzyskanych wśród pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Ze względu na brak dowodów dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, zdecydowano o przeprowadzaniu drugiego wyszukiwania prac, przy zmienionych kryteriach włączenia do przeglądu w stosunku do analizy głównej. Ponieważ kryteria włączenia założone w drugim wyszukiwaniu wiążą się z niższą wiarygodnością lub jakością danych, ta część opracowania traktowana jest jako uzupełnienie głównej analizy. Wyniki w całości (tj. strategię, kryteria włączenia, analiza zidentyfikowanych badań, wyniki itp.) przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

5.1 Metodyka przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Celem tej części analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu 300 mg w leczeniu pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

Przegląd dostępnych dowodów przeprowadzono dwuetapowo. Celem pierwszego etapu była identyfikacja dowodów klinicznych, w tym analizowanych w tej populacji punktów końcowych, dotyczących terapii sekukinumabem. W drugim kroku, w oparciu o informacje pochodzące z pierwszego etapu przeglądu (zakres dostępnych danych) dokonano selekcji prac dotyczących komparatorów.

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach *Medline* (za pośrednictwem *PubMed*), *The Cochrane Library* oraz *EMBASE*. Przeszukanie ww. źródeł przeprowadzono w dniu 2 sierpnia 2016 r. Dodatkowych wyników dotyczących leczenia pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą poszukiwano w badaniach omówionych w AWA dotyczącej objęcia refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego [AWA Cosentyx łuszczycą].

Ze względu na brak filtrów ograniczających, nie przeprowadzono oddzielnego przeglądu prac pierwotnych i wtórnych (zastosowano tylko jedną strategię przeszukiwania w każdej bazie). Zidentyfikowane opracowania wtórne posłużyły jedynie do poszukiwań

wyników badań pierwotnych, nie analizowano opracowań pierwotnych na takiej zasadzie, jak ma to miejsce w głównej części analizy.

5.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia zestawiono w poniższej tabeli. Zidentyfikowane w bazach prace były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach angielskim i polskim. Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Tabela 185. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym dotyczącym leczenia pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z ŁZS z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki; • uwzględnienie w kryteriach włączenia do badania parametrów BSA $\geq 10\%$ i PASI $\geq 10\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wydzielonych wyników dla populacji z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą (np. gdy wyniki podano dla całej populacji w badaniu oceniającym łuszczycę w którym chorzy z jednoczesnym ŁZS nie stanowili wyżej wymienionej części); • badania dotyczące innych jednostek chorobowych; • badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata; • badania na zdrowych ochotnikach; • brak wyszczególnienia pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą plackowatą; • badania dotyczące pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą o nasileniu niższym niż umiarkowana.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab stosowany w dawce 300 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc w leczeniu podtrzymującym. 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka sekukinumabu inna niż 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym; • schemat leczenia inny niż wnioskowany; • zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 16

Parametry	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
* Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> adalimumab stosowany w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym (dawka zgodna z programem lekowym B35); etanercept stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym (dawka zgodna z programem lekowym B35); infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej w infuzji dożyłnej w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni (dawka zgodna z programem lekowym B35); golimumab stosowany w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym (dawka zgodna z programem lekowym B35); <p>leczenie standardowe</p>	<p>tygodni*) uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka, schemat leczenia lub sposób podania technologi opcjonalnej niezgodny z zapisami programu lekowego; Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ZS) (CD-102, 40.5, M-07.1, M-07.2, M-07.3); brak informacji o podawanych dawkach; zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni); <p>*) uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> w I etapie poszukiwano wyników w zakresie skuteczności sekukinumabu uzyskanych wśród pacjentów z jednoczesną łuszczyką o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i ZS; po wyszukaniu w I etapie zdefiniowano następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź dermatologiczna (PASI75, PASI90, PASI100); o średnia zmiana HAQ-DI (w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI ≥ 0.5); o odszetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę w zakresie HAQ-DI. 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki będące efektem modyfikacji (a nie obserwacji); wyniki inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne badania kliniczne; analizy post-hoc prospektywnych badań klinicznych; abstrakty konferencyjne, plakaty konferencyjne itp. których wyniki nie są dostępne w publikacji pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> badania retrospektywne; opisy przypadków (przyjęte ze wszelkie publikacje, w których opisano mniej niż 10 pacjentów, stanowią opisy przypadków); abstrakty konferencyjne i plakaty, których wyniki są dostępne w publikacjach pełnotekstowych.

* w niniejszej analizie nie uwzględniano badań z horyzontem obserwacji poniżej 12 tygodni; jest to zgodne z wnioskowanym programem lekowym, w którym monitorowanie leczenia odbywa się po każdym kolejnych 12 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku; w przypadku sekukinumabu pierwsza ocena następuje po 16 tygodniach leczenia.

Parametry	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Brak kryteria		<ul style="list-style-type: none"> sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych zgodnych z kryteriami włączenia (np. przedstawienie wyników dla kilku wskazań razem; badania mające cel inny niż porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanych leków we wnioskowanej populacji).

5.1.2 Strategia przeszukiwania baz danych w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wykorzystane w poszukiwaniu prac dotyczących pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 02.08.2016.

Tabela 186. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 02.08.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	moderate	339440
#2	severe	739225
#3	moderate or severe	989936
#4	"Psoriasis" [Mesh]	32552
#5	"Psoriasis" [tw]	38190
#6	"Psoriasis" [tw]	7
#7	"Pustulosis of Palms and Soles" [tw]	0
#8	"Pustulosis, Palmaris et Plantaris" [tw]	168
#9	"Palmoplantar Pustulosis" [tw]	5
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	40743
#11	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4401
#12	Psoriatic Arthritis [tw]	7135
#13	Psoriasis Arthropathic [tw]	71
#14	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#15	Arthritic Psoriasis [tw]	153
#16	Arthritis, Psoriatic [tw]	4412
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7182
#18	#3 AND #7 AND #14	367
#19	"secukinumab" [Supplementary Concept]	67
#20	secukinumab [tw]	204
#21	Cosentyx [tw]	11
#22	AIN 457 [tw]	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	AIN457 [tw]	15
#24	AIN-457 [tw]	3
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	206
#26	TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept]	0
#27	Etanercept [Mesh]	4667
#28	Etanercept [tw]	6641
#29	TNFR-Fc fusion protein [tw]	19
#30	TNR-001 [tw]	2
#31	TNR-001 [tw]	2
#32	TNF receptor, type II-IgG fusion protein [tw]	1
#33	recombinant human dimeric TNF receptor, type II-IgG fusion protein [tw]	1
#34	Enbrel [tw]	238
#35	Benepali [tw]	3
#36	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	6697
#37	infliximab [Mesh]	19
#38	infliximab [tw]	2
#39	monoclonal antibody cA2 [tw]	258
#40	MAb cA2 [tw]	36
#41	Remicade [tw]	28
#42	Remsima [tw]	7871
#43	inflectra [tw]	1107
#44	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	11113
#45	Adalimumab [Mesh]	3373
#46	Adalimumab [tw]	5277
#47	D2E7 antibody [tw]	720
#48	Humira [tw]	151
#49	#42 OR #43 OR #44 OR #45	5304
#50	golimumab [Supplementary Concept]	298
#51	golimumab [tw]	617
#52	Simpsoni [tw]	16
#53	#47 OR #48 OR #49	617
#54	#22 OR #32 OR #40 OR #45 OR #49	17285
#55	#15 AND #50	271

Tabela 187. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 02.08.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2069
#2	Psoriasis	4125
#3	#1 or #2	4241
#4	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	215
#5	Arthritis, Psoriatic	667
#6	Psoriatic Arthritis	667
#7	#4 or #5 or #6	667
#8	moderate	55659
#9	severe	59489

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	#8 or #9	94275
#11	#10 and #7 and #10	167
#12	secukinumab	150
#13	Cosentyx	1
#14	AIN457	3
#15	AIN457	35
#16	AIN-457	2
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	156
#18	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	384
#19	Etanercept	1170
#20	TNFR-Fc fusion protein	16
#21	TNR-001	5
#22	TNR-001	1
#23	TNF receptor type II-IgG fusion protein	2
#24	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein	2
#25	Entrel	69
#26	Benraliz	0
#27	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	1186
#28	MeSH descriptor: [infliximab] explode all trees	436
#29	infliximab	1369
#30	monoclonal antibody cA2	25
#31	MAb cA2	4
#32	Remicade	68
#33	Remsima	3
#34	Inflectra	5
#35	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	1379
#36	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	244
#37	Adalimumab	1104
#38	O2E7 antibody	15
#39	Humira	62
#40	#36 or #37 or #38 or #39	1106
#41	golimumab	294
#42	Simpsoni	14
#43	#41 or #42	294
#44	#17 or #18 or #35 or #40 or #43	3151
#45	#11 and #44	97

Tabela 18B. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukiwania: 02.08.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis/exp OR psoriasis	64703
#2	psoriatic arthritis/exp OR psoriatic arthritis	15615
#3	moderate	46241
#4	severe	1016322
#5	#3 OR #4	1339636
#6	#1 AND #2 AND #5	1688
#7	secukinumab/exp OR secukinumab	920

#8	adalimumab /exp OR adalimumab	21141
#9	etanercept /exp OR etanercept	23778
#10	golimumab /exp OR golimumab	3517
#11	infliximab /exp OR infliximab	36861
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	51956
#13	#6 AND #12	760

5.2 Wyniki przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

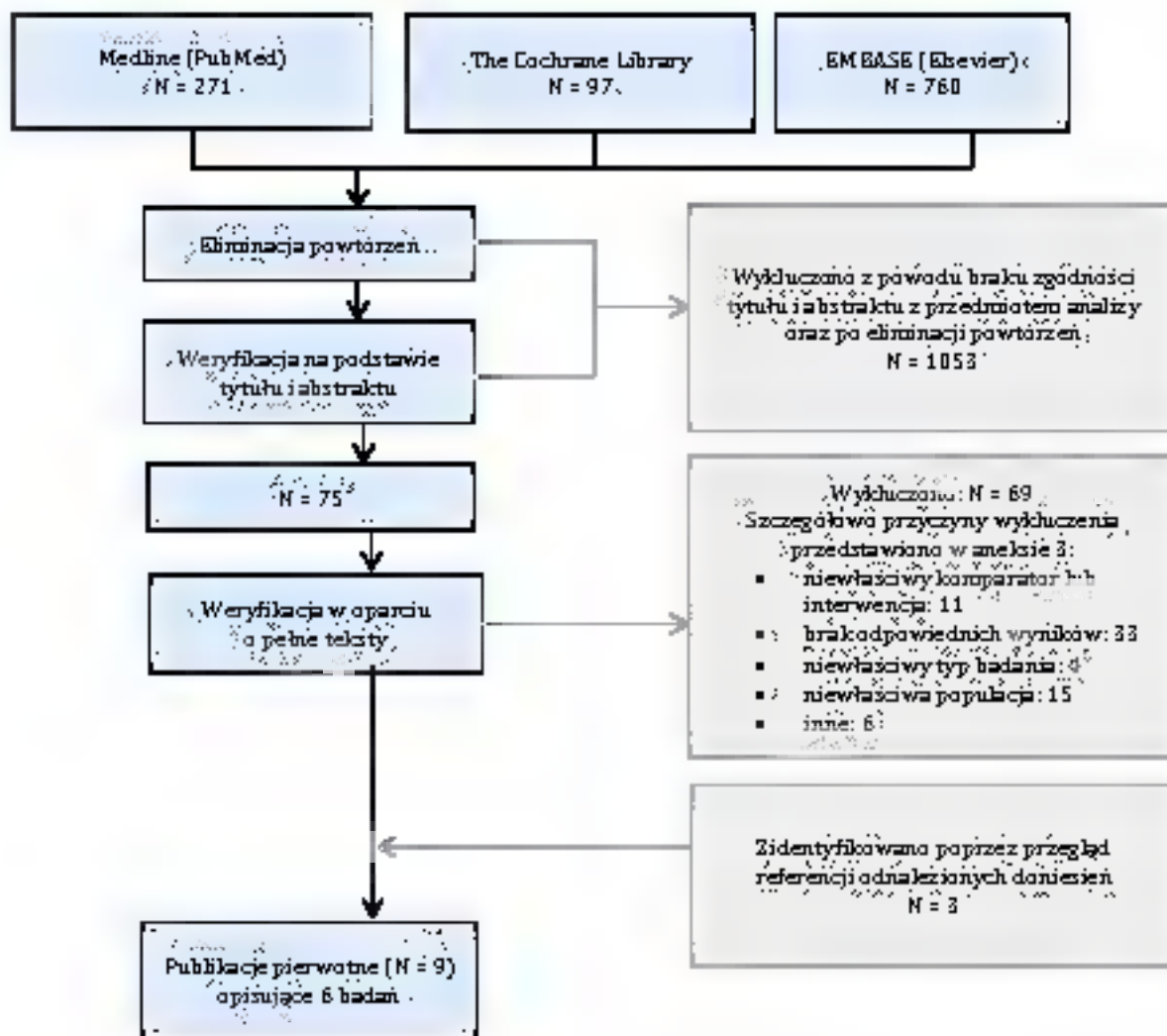
W toku przeszukiwań baz danych w celu identyfikacji opracowań zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia, 1128 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Pierwszym krokiem było wyszukanie opracowań dla sekukinumabu 300 mg, następnie poszukiwano prac dla technologii opcjonalnych, w których dostępne byłyby wyniki umożliwiające porównanie z sekukinumabem (tzn. poszukiwano tylko takich prac, w których podano wyniki dla tych samych punktów końcowych, jakie zidentyfikowano dla sekukinumabu 300 mg). Ostatecznie, 78 pełnych tekstów i abstraktów konferencyjnych (których wyniki nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej) poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia do opracowania i wykluczenia z niego. Spośród tych prac do analizy włączono 9 opracowań (łącznie z pracami odnalezionymi poprzez przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych doniesień), które dotyczyły 6 prospektywnych badań klinicznych. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 3 prace dotyczące 3 badań klinicznych oceniających sekukinumab (FUTURE, ERASURE, CLEAR);
- 5 prac dotyczących 2 badań klinicznych oceniających etanercept (PRESTA, PRISTINE);
- 1 pracę dotyczącą 1 badania klinicznego oceniającego infliksymab (Torii 2012).

Nie zidentyfikowano prac dotyczących adalimumabu lub golimumabu, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w rozdziale 5.1.4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono poniżej.

Rysunek 55. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.



5.3 Prace włączone do opracowania w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Sekukinumab

FIXTURE I ERASURE

- Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Mpofu S. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*. 2015 Aug;14(B):B21-33.

CLEAR

- Rubel D, Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T.F, Vanadocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Augustin M, Milutinovic M. Secukinumab delivers greater improvement in health-related quality of life compared to ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 16 week data from the CLEAR study. *Australasian Journal of Dermatology* (2016) 57 SUPPL. 1 (71). Date of Publication: May 2016.
- Gottlieb AB, Thaci D, Blauvelt A, Milutinovic M, Mpofu S. Secukinumab Improves Skin Symptoms and Physical Functioning Compared with Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis with Concomitant Psoriatic Arthritis: Subanalysis of a Randomized, Double Blind, Parallel-Group, Active Comparator-Controlled Phase 3b Trial. Oral Presentation at AAD Annual Meeting 2015, San Francisco, USA Late breaking abstract.

Etanercept

PRESTA

- Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek AS. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Nov;26(11):1436-43. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04308.x. Epub 2011 Oct 31.
- Kirkham BW, Sterry W, Ormerod A, Schewe S, Robertson DH, Zbrozek A, Molta CT. Etanercept benefits Skin, joint, and enthesal symptoms in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: The PRESTA trial. *Arthritis and Rheumatism* (2009) 60 SUPPL. 10 (S23). Date of Publication: 2009
- Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, Estojak J, Molta CT, Freundlich B. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.

- Griffiths CE, Sterry W, Brock F, Dilleen M, Stefanidis D, Germain JM, Mallbris L. Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):230-8. doi: 10.1111/bjd.13139. Epub 2014 Nov 13.*

PRISTINE

- Noppakun N, Amaya-Guerra M, Robertson D, Yang S, Witcombe D, Thirunavukkarasu K, Motta C,T, Boggs R. Subjects with psoriatic arthritis have worse quality of life and greater quality-of-life improvement on Etanercept therapy than subjects with psoriasis alone: The PRISTINE trial. *Australasian Journal of Dermatology* (2012) 53 SUPPL. 1 (S5). Date of Publication: May 2012.

Inflixymab

Torii 2012†

- Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):253-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01459.x Epub 2011 Dec 29.

* Griffiths 2015 jest najnowszą publikacją dotyczącą badania PRESTA, jednak ze względu na fakt, iż jest to analiza *post-hoc*, oraz pewne nieścisłości w samej publikacji, zdecydowano o przyjęciu w analizie danych za publikacją Sterry 2010.

† publikacja Torii 2012 zawiera opis długoterminowych wyników dwóch wcześniejszych badań (Torii 2010 i Torii 2011). Brak w nich jednak wyników dotyczących analizowanych punktów końcowych dla pacjentów ze współwystępującą łuszczycą i ŁZS (w obu badaniach jedynie podgrupa uczestników spełniała to kryterium włączenia). Referencja do Torii 2010 znajduje się na liście prac wykluczonych z przeglądu uzupełniającego (podrozdział 5.4). Ze względu na fakt, iż publikację Torii 2011 (Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol*. 2011 Apr;38(4):321-34.) odnaleziono poprzez referencje w pracy Torii 2012 oraz że ze względu na fakt, iż nie ekstrahowano z niej danych, nie uwzględniono tej pracy na diagramie PRISMA ani jej referencji w liście prac wykluczonych.

5.4 Prace wykluczone z opracowania w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Tabela 189. Prace wykluczone z analizy badań w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
Altomare 2008	Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Chimenti S, Giannetti A, Girolomoni G, Lotti T, Martini P, Peserico A, Guerra AP, Vena GA. Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis. <i>Dermatol Ther</i> . 2008 Oct;21(Suppl 2):S1-14. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00226x	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (które nie zostałyby odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Antoni 2002	Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, Kalden-Nemeth D, Kalden JR, Manger B. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002 Oct 15;47(5):506-12.	Nieodpowiednia populacja (większość pacjentów z PAS(<10), nieodpowiednia interwencja (dawkowanie co 6-8 tygodni).
Antoniou 2010	Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, Moustou E, Vergou T, Stavrropoulos P, Avgerinou G, Rigopoulos D, Katsambas AD. Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. <i>Br J Dermatol</i> . 2010 May;162(5):1117-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.9578x. Epub 2009 Nov 10.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).
Bianchi 2006	Bianchi L, Giunta A, Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of long-term infliximab therapy in moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia</i> (2006) 141:1(73-78). Date of Publication: February 2006.	Brak pełnego tekstu
Blauvelt 2014	Blauvelt A, Gottlieb A, Sigurgeirsson B, Papavassilis C, Martin R. Secukinumab efficacy in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis of the ERASURE study. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> (2014) 70:5 SUPPL 1 (AB2). Date of Publication: May 2014.	Wyniki z tego abstraktu zostały później opublikowane w pełnotekstowej publikacji (Gottlieb 2015).
Boggs 2014	Boggs RL, Kárpáti S, Li W, Williams T, Pedersen R, Mallbris L, Gniadecki R. Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/psoriatic arthritis.	Brak odpowiednich punktów końcowych

* ze względu na to, że identyfikacja punktów końcowych ocenianych w badaniach dla sekukinumabu warunkowała selekcję prac dla technologii opcjonalnych zdecydowano o pozostawieniu odniesień do abstraktów z danymi dotyczącymi sekukinumabu nawet jeśli były one później opublikowane w postaci pełnej publikacji.

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
	patients with etanercept treatmentBMC Dermatol 2014 Aug 5;14:14 doi: 10.1186/1471-5945-14-14	
Bongiorno 2008	Bongiorno MR, Pistone G, Doukalo S, Arico MDermatol Ther. 2008 Oct;21 (Suppl 2):S15-20 doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.227x A dalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis.	Nieodpowiednia populacja i nieodpowiednia interwencja/komparator (brak jednoznacznego oznaczenia, które wyniki dotyczą pacjentów z jednoznacznie ŁZS, część pacjentów otrzymywała dawkę nieogódną z kryteriami włączenia)
Bourcier 2015	Bourcier M, Papp KA, Gulliver W, Poulin Y, Barber K, Poulin-Costello M, Shelton J. Long-term Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis Patients With Etanercept: A Case SeriesJ Cutan Med Surg 2015 Nov-Dec;19(6):561-9 doi: 10.1177/1203475415584511 Epub 2015 May 7	Nieodpowiedni typ badania (opis przypadków)
Canavan 2016	Canavan TN, Ehlers CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. Am J Clin Dermatol. 2016 Feb;17(1):33-47. doi: 10.1007/s40257-015-0162-4	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednoznacznie ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Castelo-Soccio 2009	Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS. Long-term efficacy of biologics in dermatology. Dermatol Ther. 2009 Jan-Feb;22(1):22-33. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01213x	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednoznacznie ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Chimenti 2013a	Chimenti MS, Teoli M, Saraceno R, Dattola A, Ventura A, Chiricozzi A, Chiaromonte C, Perricone R, Chimenti S. Golimumab in patients affected by moderate to severe psoriatic arthritis: an open-label study in thirty-two patients previously treated with other biologicsDermatology 2013;227(4):305-10 doi: 10.1159/000354263 Epub 2013 Nov 19	Nieodpowiednia populacja (włączono pacjentów z łagodną ŁZS)
Chimenti 2013b	Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, Graceffa D, Babino G, Teoli M, Mazzotta A, Perricone R, Chimenti S Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapseInt J Immunopathol Pharmacol 2013 Jul-Sep;26(3):833-8	Nieodpowiedni typ badania (badanie retrospektywne)
Feldman 2008	Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasisBr J Dermatol 2008 Sep;159(3):704-10 doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.88727x Epub 2008 Jul 9	Nieodpowiednia interwencja/komparator (wyniki dla łączonej grupy przyjmującej dawkę 3 mg i 5 mg)
Feletar 2004	Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with	Nieodpowiednia populacja (PASI \geq 4.5)

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fisher 2005	<p>infliximab: a 12 month observational study of 16 patients <i>Ann Rheum Dis</i> 2004 Feb;63(2):156-61</p> <p>Fisher VS: Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis. <i>J Manag Care Pharm</i>: 2005 Jan-Feb;11(1):33-55.</p>	<p>i nieodpowiednia interwencja/komparator (dawkowanie co 6-8 tygodni).</p> <p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
FitzGerald 2012	<p>FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, Nab H, Motta C: Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set <i>Ann Rheum Dis</i> 2012 Mar;71(3):358-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200093 Epub 2011 Oct 11</p>	<p>Brak odpowiednich punktów końcowych.</p>
Gisoni 2014	<p>Gisoni P, Dalle Vedove C, Cirilomoni G: 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>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Goldsmit 2005a	<p>Goldsmit DR, Wagstaff AJ: Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Am J Clin Dermatol</i>. 2005;6(2):121-36.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Goldsmit 2005b	<p>Goldsmit DR, Wagstaff AJ: Spotlight on etanercept in plaque psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Bio Drugs</i>. 2005;19(6):401-3.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Gottlieb 2004a	<p>Gottlieb AB: Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Dermatol Ther</i>. 2004;17(5):401-8.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Gottlieb 2004b	<p>Gottlieb AB, Antoni CE: Treating psoriatic arthritis: how effective are TNF antagonists? <i>Arthritis Res Ther</i>. 2004; Suppl 2:S31-5. Epub 2004 Jun 2.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Gottlieb 2013a	<p>Gottlieb A, Langley R, Philipp S, Martin R, Papavasiliou C, Myofotis S: Improvement in psoriasis symptoms and</p>	<p>Wyniki z tego abstraktu zostały później</p>

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
	physical functioning with secukinumab compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a subanalysis from the phase 3 fixture study. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2013) 65:12 [3322]. Date of Publication: 2013.	opublikowane w pebnotekstowej publikacji (Gottlieb 2015)
Gottlieb 2013b	Gottlieb A.B, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Myrfofu S, Martin R, Papavasiliu 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 a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2013) 65 SUPPL. 10 (S136-S137). Date of Publication: October 2013.	Wyniki z tego abstraktu zostały później opublikowane w pebnotekstowej publikacji (Gottlieb 2015)
Griffiths 2015a	Griffiths CE, Christophers E, Szumski A, Jones L, Mallbris L. Impact of early vs. late disease onset on treatment response to etanercept in patients with psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> . 2015 Nov;173(5):1271-3. doi: 10.1111/bjd.13865. Epub 2015 Aug 17.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).
Herrera 2008	Herrera E, Habichevyn S. [Infliximab]. <i>Actas Dermosifiliogr</i> . 2008 Jul;99 Suppl 4:7-13.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Husni 2014	Husni ME, Qureshi AA, Koenig AS, Pedersen R, Robertson D. Utility of the PASE questionnaire: psoriatic arthritis (PsA) prevalence and PsA improvement with anti-TNF therapy: results from the PRISTINE trial. <i>Dermatol Treat</i> 2014 Feb;25(1):90-5. doi: 10.1097/095466342013800185. Epub 2013 Jun 20.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą) oraz brak odpowiednich punktów końcowych.
Kimball 2011	Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2011 Feb 1;12(1):51-62. doi: 10.2165/11530640-000000000-00000.	Nieodpowiednia interwencja/komparacja: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg).
Kirkham 2015	Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, Tarallo M. 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.	Brak pełnego tekstu.
Kivelevitch 2014	Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Biologics</i> . 2014 Apr 17;8:169-82. doi: 10.2147/BTT.S41481. eCollection 2014.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Kurzeja 2011	Kurzeja M, Rüdnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
	trials) and secukinumab. Am J Clin Dermatol. 2011 Apr; 12(2):113-25. doi: 10.2165/1153895000000000-00000.	ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnaleziona w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Leonardi 2016	Leonardi CL, Unnebrink K, Valdecarlos WC Reduction in C-Reactive-Protein Levels With Adalimumab Therapy in Patients With Moderate-to-Severe Hand and/or Foot Psoriasis J Drugs Dermatol 2016 May 1; 15(5):562-6.	Nie odpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg).
Markham 2006	Markham T, Mullán R, Golden-Mason L, Rogers S, Bresnahan B, Fitzgerald O, Fearon U, Veale DJ Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy J Am Acad Dermatol 2006 Jun; 54(6):1003-12 Epub 2006 Mar 20.	Nie odpowiednia interwencja/komparator: (3 mg i 5 mg).
Mease 2006	Mease P. Infliximab (Remicade) in the treatment of psoriatic arthritis. Therapeutics and Clinical Risk Management (2006) 2:4 (389-400): Date of Publication: 2006.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnaleziona w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Mease 2010	Mease PJ, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials Dermatology 2010; 220(1):1-7 doi: 10.1159/000260371 Epub 2009 Nov 16.	Nie odpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg)
		i nieodpowiednia populacja (jedno z analizowanych badań to ADEPT)
Montaudie 2014	Montaudie H, Albert-Sabonnadière C, Acquacalda E, Fontas E, Danré A, Roux C, Ortonne J-P, Lacour J-P, Euler-Ziegler L, Passeron T. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (2014) 28:9 (1186-1191): Date of Publication: 2014.	Nie odpowiednia populacja (brak informacji, czy wszyscy uczestnicy mieli jednocześnie nasiloną łuszczycę i ŁZS).
Mossner 2009	Mossner R, Reich K. Management of severe psoriasis with TNF antagonists. Adalimumab, etanercept and infliximab. Curr Probl Dermatol. 2009; 38:107-36. doi: 10.1159/000232307 Epub 2009 Jul 28.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnaleziona w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Papoutsaki 2007	Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giuntà A, Bianchi L, Chimenti S Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics J Am Acad Dermatol 2007 Aug; 57(2):269-75 Epub 2007 Jun 18.	Nie odpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (40 mg raz na tydzień).

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
Papoutsaki 2008	Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Chimenti F. Adalimumab for the treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2008 Mar; 8(3):363-70. doi: 10.1517/14712598.8.3.363.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie tuszyczą i ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Papoutsaki 2013a	Papoutsaki M, Osório F, Morais P, Torres T, Magina S, Chimenti S, Costanzo A. Author information: (1)Third Department of Dermatology, A Syggros Hospital, Athens, Greece. marinapapoutsaki@hotmail.com (infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis <i>BioDrugs</i> 2013 Jan; 27 Suppl 1:13-23 doi: 10.1007/BF03325638).	Nieodpowiedni typ badania (opis przypadków).
Papoutsaki 2013b	Papoutsaki M, Costanzo A. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>BioDrugs</i> . 2013 Jan; 27 Suppl 1:3-12. doi: 10.1007/BF03325637.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie tuszyczą i ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Papp 2013	Papp K, Poulin Y, Vieira A, Shelton J, Poulin-Costello M. Disease characteristics in patients with and without psoriatic arthritis treated with etanercept <i>Eur Acad Dermatol Venerol</i> 2014 May; 28(5):581-9 doi: 10.1111/jdv.12138 Epub 2013 Mar 7.	Brak odpowiednich punktów końcowych.
Paul 2012	Paul C, van de Kerkhof P, Puig L, Umeharbrink K, Goldblum O, Thaci D. Influence of psoriatic arthritis on the efficacy of adalimumab and on the treatment response of other markers of psoriasis burden: subanalysis of the BELIEVE study <i>Eur J Dermatol</i> 2012 Nov-Dec; 22(6):762-9 doi: 10.1684/ejd.20121863.	Nieodpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg).
Pierard 2010	Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Szepietuk C, Paquet P, Quatresooz P. The therapeutic potential of TNF-alpha antagonists for skin psoriasis comorbidities. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2010 Aug; 10(8):1197-208. doi: 10.1517/14712598.2010.500283.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie tuszyczą i ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Pima 2015	Pima T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubiña B, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Corrales A, Blanco R, Garcia-Unzueta MT, Hernandez JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Anti-TNF-α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study <i>Eur Acad Dermatol Venerol</i> 2015 Jul; 29(7):1325-30 doi: 10.1111/jdv.12814 Epub 2014 Oct 29.	Nieodpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg), nieodpowiednia populacja (brak informacji dotyczących ŁZS).
Pirzada 2007	Pirzada S, Tomi Z, Gulliver W. A review of biologic treatments for psoriasis with emphasis on infliximab. <i>Skin Therapy Lett</i> . 2007 Apr; 12(3):1-4.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie tuszyczą i ŁZS (inne niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
Poulalhon 2007	Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, Morel P, Dubertret L, Bachelez H A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity Br J Dermatol 2007 Feb;156(2):329-36.	Brak odpowiednich punktów końcowych.
Puig 2015	Puig L, Strohal R, Husni ME, Tsai TF, Noppakun N, Szumski A, Yang S, Robertson D, Boggs R, Koenig AS. Cardio-metabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis J Dermatolog Treat 2015 Feb;26(1):7-15 doi: 10.3109/095466342013860209 Epub 2013 Nov 27.	Brak odpowiednich punktów końcowych.
Revidi 2008	Revidi D, William MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Carne A Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis Br J Dermatol 2008 Mar;158(3):549-57 Epub 2007 Nov 28.	Nieodpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg).
Ritchlin 2016	Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Current Opinion in Rheumatology. (2016) 28:3 (204-210). Date of Publication: 1 May, 2016.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednoznacznie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Rigopoulos 2008	Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, Antoniou C, Ioannides D Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, non-randomized, open-label study Br J Dermatol 2008 Aug;159(2):453-6 doi: 10.1111/j1365-2133.20088686x Epub 2008 Jun 28.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą) oraz brak odpowiednich punktów końcowych.
Rigopoulos 2010	Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, Katsambas A, Ioannides D Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study Eur Acad Dermatol Venereol 2010 May;24(5):530-4 doi: 10.1111/j1468-308320093453x Epub 2009 Oct 6.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą) oraz brak odpowiednich punktów końcowych.
Rodgers 2011	Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011 Feb;15(10):i-iii,1-329 doi: 10.3310/hta15100.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednoznacznie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Roman 2015	Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2015 Dec 2;11:1767-77. doi: 10.2147/TCRM.S79053. eCollection 2015.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednoznacznie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
Scali 2005	Scali JJ, Kaminsky A, Salomón J, Visentini S, Dancziger E. Open-label 24-month study evaluating infliximab therapy in patients with psoriatic spondyloarthropathy. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 2005 Jun; 1051:543-50.	Brak odpowiednich punktów końcowych.
Schmitt 2009	Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. <i>Biologics</i> . 2009;3:303-18. Epub 2009 Jul 13.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie). Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).
Shirley 2016	Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. <i>Drugs</i> . 2016 Jul;76(11):1135-45. doi: 10.1007/s40265-016-0602-3.	Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie) – w publikacji omówiono wyniki z Gottlieb 2015 i badania CLEAR (Gottlieb 2015).
Sholter 2015	Sholter D, Rahman P, Avina-Zubieta A, Kelsall J, Arndse R, Khraishi M, Shaikh S, Benson W, Rampakalis E, Sampalis J, Nantel F, Shawi M, Otawa S, Lehman A. Is skin disease more important to patients or physicians in the assessment of disease activity in psoriatic arthritis? <i>Journal of Rheumatology</i> (2015) 42:7, (1296-1297). Date of Publication: July 2015.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z łuszczycą o nasileniu łagodnym).
Sigurgeirsson 2014	Sigurgeirsson B, Gottlieb A.B, Langley R.G, Philipp S., Martin R.L.M, Papavassilis C, Mpyofu S. Effect of secukinumab on psoriasis symptoms and physical functioning compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A sub-analysis from the phase 3 fixture study. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> (2014) 43 SUPPL: 127 (64-65). Date of Publication: 2014.	Wyniki z tego abstraktu zostały później opublikowane w pełnym tekście w publikacji (Gottlieb 2015).
Strand 2012	Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, Zack DJ, Fiorentino D. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012 Jul;71(7):1143-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200387 Epub 2012 Jan 17.	Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).
Strober 2008	Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, Dann F. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Br J Dermatol</i> 2008 Aug;159(2):322-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.8628.x Epub 2008 May 22.	Brak odpowiednich punktów końcowych.
Strober 2014	Strober B, E, Poulin Y, Teller C, Wang Y, Williams D.A, Goldblum O.M. Changes in C-reactive protein in patients with moderate-to-severe psoriasis switched to adalimumab therapy after suboptimal response to	Nieodpowiednia interwencja/komparator: niewłaściwa dawka

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
Thaler 2012	<p>etanercept, methotrexate or phototherapy. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> (2014) 28:12 (1701-1706). Date of Publication: 1 Dec 2014.</p> <p>Thaler KJ, Gartlehner G, Kien L, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS, Portland (OR). Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Oregon Health & Science University. Drug Class Review 2012 Mar. Drug Class Reviews.</p>	<p>adalimumabu (pierwsza dawka: 80 mg);</p> <p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Torii 2010	<p>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. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.04.014. Epub 2010 May 4.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).</p>
Van den Bosch 2010	<p>Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, van Vollenhoven RF, Lerrisal Repo M, Fitzgerald O, Kron M, Frank M, Kary S, Kupper H. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010 Feb;69(2):394-9. doi: 10.1136/ard2009.111856. Epub 2009 Oct 7.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).</p>
Van den Bosch 2015	<p>Van den Bosch F, Kavanaugh A, Kron M, Kupper H, Mease PJ. Clinical remission in patients with active psoriatic arthritis treated with adalimumab and correlations in joint and skin manifestations. <i>Rheumatol</i> 2015 Jun;42(6):952-9. doi: 10.3899/rheum.140312. Epub 2015 Apr 1.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja (brak informacji o nasileniu łuszczycy).</p>
Vena 2007	<p>Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. <i>Biologics</i> 2007 Jun;1(2):93-103.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Voulgari 2007	<p>Voulgari PV, Venetsanopoulou A, Epagelis EK, Alamanos Y, Takalou C, Drosos AA. Infliximab in refractory psoriatic arthritis with severe psoriasis: a 2-year experience. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007 Feb;66(2):270-1. Epub 2006 Oct 26.</p>	<p>Nieodpowiednie dawkowanie (infliksymab podawany w zależności od nasilenia objawów).</p>
Wcisło-Dziadecka 2016	<p>Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, Mazurek U. TNF-α in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Postgrad Med J</i> 2016 Mar;92(1085):172-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133419. Epub 2015 Dec 30.</p>	<p>Brak wyników z badań pierwotnych dla populacji ze współwystępującą jednocześnie łuszczycą i ŁZS (innych niż odnalezione w publikacji pierwotnej/abstrakcie).</p>
Zaragoza 2010	<p>Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martín L, Alegre V. (Long-term safety and efficacy of etanercept in</p>	<p>Nieodpowiedni typ badania (badanie retrospektywne).</p>

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia*
	the treatment of psoriasis] [Article in Spanish] <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2010 Jan-Feb;101(1):47-53.	nieodpowiednia populacja (brak wydzielonych wyników dla pacjentów z ŁZS i łuszczycą).

5.5 Analiza wyników zidentyfikowanych badań

W tabelach poniżej zestawiono wyniki uzyskane w populacji pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, pochodzące z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Ze względu na to, że w większości dotyczą one jedynie części populacji biorącej udział w badaniu (tj. jedynie część uczestników spełniała warunek współwystępowania ŁZS i łuszczycy lub jedynie część otrzymywała odpowiednią interwencję) oraz z uwagi na mało rygorystyczne kryteria włączenia, możliwa jest jedynie opisowa analiza poprzez proste porównanie danych liczbowych. Ekstrahowano wyłącznie wyniki dla interwencji/komparatorów określonych w podrozdziale 5.1.1. Wyjściowe dane demograficzne, przyczyny nieukończenia, punkty końcowe i podsumowanie metodyki badań włączonych do tej części analizy (tj. przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) zestawiono w aneksie 14.

Wyniki w zakresie skuteczności leczenia w 12./16. tygodniu obserwacji dostępne były jedynie dla sekukinumabu (badania FIXTURE, ERASURE, CLEAR) i etanerceptu (PRESTA). W badaniach FIXTURE, ERASURE i PRESTA odnotowano zbliżone zmiany stanu zdrowia mierzone poprzez HAQ-DI, świadczące o odnoszeniu korzyści z leczenia (w badaniu CLEAR obserwowano mniejsze zmiany, jednak potwierdzające korzyść z leczenia sekukinumabem). Jednocześnie wyraźnie większy odsetek pacjentów leczonych sekukinumabem uzyskał poprawę w zakresie objawów łuszczycowych mierzonych poprzez PASI75 i PASI90. Choć brak wyników w zakresie PASI100; zmiany HAQ-DI dla podgrupy z wyjściowym HAQ-DI $\geq 0,5$ oraz odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie HAQ-DI w badaniu oceniającym etanercept uniemożliwia porównanie leków, wyniki uzyskane w badaniach oceniających sekukinumab wskazują na bardzo dużą korzyść kliniczną związaną z przyjmowaniem tego leku w grupie pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą.

Tabela 190. Wyniki dla pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów i jednocześnie tuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 12./16. tygodniu.

Punkt końcowy	Sekukinumab ^a (16. tydzień) [†]			Etanercept (12. tydzień)
	FIXTURE SEK (N=45)	ERASURE SEK (N=51)	CLEAR SEK (N=69)	PRESTA ETA (QW/QW) (N=373) [‡]
HAQ-DI średnia zmiana	-0,41 [*]	-0,39 [*]	-0,29	-0,44
HAQ-DI średnia zmiana [w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI \geq 0,5] [*]	-0,63 [*]	-0,66 [*]	-	-
HAQ-DI istotna klinicznie poprawa [‡]	-	-	34,9% (N=69)	-
PASI75	37% [*] (N=50)	37% [*] (N=57)	-	36% [*] (N=371)
PASI90	72% [*] (N=50)	73% [*] (N=57)	79,1% [*] (N=69)	15% [*] (N=373)
PASI100	-	-	35,8% (N=69)	-

^{*} wartość odczytana z wykresu przy użyciu programu Web Plot Digitizer; [†] wartości uzyskane z publikacji Kirkham 2009; [‡] wartości uzyskane z publikacji Sterry 2010; ^{*} obliczenia własne na podstawie wartości uzyskanych z publikacji Gniadecki 2012.

Wyniki w zakresie skuteczności leczenia w 24. tygodniu obserwacji również dostępne były jedynie dla sekukinumabu (badania FIXTURE, ERASURE) i etanerceptu (PRESTA, PRISITINE). Wnioski z obserwacji w 24. tygodniu pokrywają się z tymi z 12./16. tygodnia - we wszystkich badaniach odnotowano zbliżone zmiany stanu zdrowia mierzone poprzez HAQ-DI, świadczące o odnoszeniu korzyści z leczenia (w badaniu PRESTA obserwowano nieco większe zmiany HAQ-DI). Ponownie wyraźnie większy odsetek pacjentów leczonych sekukinumabem uzyskał poprawę w zakresie objawów tuszczycowych mierzonych poprzez PASI75 i PASI90. Choć brak wyników w zakresie zmiany HAQ-DI dla podgrupy z wyjściowym HAQ-DI \geq 0,5 oraz odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie HAQ-DI w badaniu oceniającym etanercept uniemożliwia porównanie leków, wyniki uzyskane w badaniach oceniających sekukinumab wskazują na bardzo dużą korzyść kliniczną związaną z przyjmowaniem

^{*} analizowano wyłącznie wyniki dla sekukinumabu w dawce 300 mg.

[†] 16. tydzień w przypadku badań dla sekukinumabu (punkt czasowy określony na podstawie zapisów programu lekowego), 12. tydzień w przypadku badań dotyczących komparatorów.

[‡] punkt końcowy służy określeniu poprawy stanu zdrowia u pacjentów z wyjściowo większą niepełnosprawnością spowodowaną chorobą.

^{*} istotna klinicznie poprawa pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu HAQ-DI jest zdefiniowana jako spadek wartości o co najmniej 0,3.

tego leku w grupie pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą. PASI100 nie było oceniane w żadnym z badań w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 191. Wyniki dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 24. tygodniu.

Punkt końcowy	Sekukinumab [®] (24 tygodnie)		Etanercept [®] (24 tygodnie)	
	FIXTURE [®] SEK	ERASURE [®] SEK	PRESTA [®] ETA (QW/QW)	PRISTINE [®] ETA
HAQ-DI średnia zmiana	-0,41 (N=45)	-0,44 (N=51)	-0,5 (N=373) [*]	-
HAQ-DI średnia zmiana (w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI ≥ 0,5)†††††	-0,64 (N=27)	-0,76 (N=28)	-	-
HAQ-DI istotnie klinicznie poprawiła ^{†††††}	-	-	-	-
PASI75	91% [*] (N=50)	89% [*] (N=57)	62% [‡] (N=371)	69,1% [‡] (N=34)
PASI90	72% [*] (N=50)	63% [*] (N=57)	35% [‡] (N=373)	-
PASI100	-	-	-	-

* wartość odczytana z wykresu przy użyciu programu Web Plot Digitizer; † wartości uzyskane z publikacji Kirkham 2009; ‡ wartości uzyskane z publikacji Sterry 2010; †† obliczenia własne na podstawie wartości uzyskanych z publikacji Gniadecki 2012.

Wyniki w zakresie skuteczności leczenia w 52./62. tygodniu obserwacji dostępne były jedynie dla sekukinumabu (badania FIXTURE, ERASURE) i infliksymabu (Torii 2012). Jedynym punktem końcowym, jaki można porównać, jest odpowiedź PASI90 – wyraźnie większy odsetek chorych uzyskał odpowiedź PASI90 w badaniach oceniających sekukinumab niż w badaniu oceniającym infliksymab. Choć brak wyników w zakresie średniej zmiany HAQ-DI, zmiany HAQ-DI dla podgrupy z wyjściowym HAQ-DI ≥ 0,5, odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie HAQ-DI oraz PASI75 w badaniu oceniającym infliksymab uniemożliwia porównanie leków, wyniki uzyskane w badaniach oceniających sekukinumab wskazują na bardzo dużą korzyść kliniczną związaną z przyjmowaniem tego leku w grupie pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą. PASI100 nie było oceniane w żadnym z badań w 52./62. tygodniu obserwacji.

Tabela 192. Wyniki dla pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów i jednocześnie łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 52./62. tygodniu.

Punkt końcowy	Sekukinumab* (52. tydzień)		Inflixymab (62. tydzień)
	FIXTURE SEK	ERASURE SEK	Torii 2012 IFX
HAQ-DI średnia zmiana	-0,39 (N=45)	-0,44 (N=51)	-0,44 (N=51)
HAQ-DI średnia zmiana (w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI $\geq 0,5$)†	-0,66 (N=27)	-0,75 (N=28)	-
HAQ-DI istotna klinicznie poprawa‡	74% (N=50)	81% (N=57)	81% (N=57)
PASI90	67%* (N=50)	61%* (N=57)	40,7% (N=57)
PASI100	36%* (N=50)	31%* (N=57)	14,3% (N=57)

* wartość odczytana z wykresu przy użyciu programu Web Plot Digitizer; † 11 z 27 pacjentów z łuszczycą i współwystępującym ŁZS osiągnęło odpowiedź PASI90 dla całego okresu badania (62 tygodnie).

Przytoczone wyniki wyraźnie wskazują na korzyść kliniczną, wynikającą z przyjmowania sekukinumabu 300 mg w populacji pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na co najmniej tym samym poziomie co w przypadku refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab). Szczególnie wyniki w zakresie odpowiedzi PASI (PASI75, PASI90 i PASI100) świadczą o dużej skuteczności sekukinumabu w leczeniu objawów nasilonej łuszczycy - warto zwrócić uwagę, że większość pacjentów (60-80% w zależności od badania i momentu obserwacji) uzyskiwała odpowiedź PASI75, oraz że u prawie 36% chorych stwierdzono odpowiedź PASI100, a więc zanik wszelkich objawów łuszczycy.

* analizowano wyłącznie wyniki dla sekukinumabu w dawce 300 mg.

† punkt końcowy służy określeniu poprawy stanu zdrowia u pacjentów z wyjściowo większą niepełnosprawnością spowodowaną chorobą.

‡ istotna klinicznie poprawa pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu HAQ-DI jest zdefiniowana jako spadek wartości o co najmniej 0,3.

6 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).

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu (Cosentyx®) w dawce 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, 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.

Nie zidentyfikowano dowodów dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzaniu drugiego wyszukiwania prac, przy mniej restrykcyjnych kryteriach włączenia do przeglądu w stosunku do analizy głównej (przegląd uzupełniający). Przegląd uzupełniający miał na celu zidentyfikowanie danych dotyczących skuteczności leczenia. Nie poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa, gdyż dostępne są dane z badań kontrolowanych w populacji pacjentów z ŁZS (główna część analizy), a współwystępowanie tłuszczycy nie powinno wpływać na pojawianie się działań niepożądanych, szczególnie biorąc pod uwagę, że większość pacjentów w badaniach włączonych do głównej części analizy miała również objawy skórne, choć najczęściej w łagodniejszej postaci niż zakładają to zapisy programu lekowego.

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 300 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 poszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingsley 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Przegląd uzupełniający, ukierunkowany na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pozwolił na zidentyfikowanie dodatkowych 9 prac bądź abstraktów:

- 3 prac dotyczących 3 badań klinicznych oceniających sekukinumab (FUTURE, ERASURE, CLEAR),
- 5 prac dotyczących 2 badań klinicznych oceniających etanercept (PRESTA, PRISTINE),
- 1 pracy dotyczącej 1 badania klinicznego oceniającego infliksymab (Torii 2012).

Nie zidentyfikowano prac dotyczących adalimumabu lub golimumabu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu uzupełniającego.

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 badania 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. Nie oceniano ryzyka błędu systematycznego prac włączonych do przeglądu uzupełniającego ze względu na charakter ich publikacji (włączone prace to abstrakty konferencyjne i analizy podgrup populacji włączonych do badań, w dodatku do analizy ekstrahowano najczęściej dane tylko z jednego ramienia badania).

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 - uzyskały < 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. Zidentyfikowane w przeglądzie uzupełniającym opracowania wtórne posłużyły jedynie do poszukiwań wyników badań pierwotnych, nie analizowano opracowań wtórnych na takiej zasadzie, jak ma to miejsce w głównej części analizy i nie oceniano ich jakości.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań włączonych do głównej części analizy, 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 kiełbaskowate), ustąpienie i zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgniastych) 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 dla punktów końcowych z opracowań dotyczących technologii opcjonalnych, które nie były oceniane w badaniu FUTURE 2.

Przegląd uzupełniający, ukierunkowany na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przeprowadzono dwuetapowo, przy czym pierwszy etap polegał na zidentyfikowaniu dostępnych danych dla sekukinumabu 300 mg, co determinowało poszukiwane punkty końcowe także dla technologii opcjonalnych.

7.1.1 Zestawienie wyników analizy skuteczności

Wyniki głównej części analizy zestawiono w poniższych tabelach. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem. Zestawienie wyników analizy uzupełniającej, ukierunkowanej na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, znajduje się w podrozdziale 5.5.

7.1.1.1 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 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do placebo stwierdzono w większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. Istotnych statystycznie różnic nie zaobserwowano jedynie w przypadku podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w zakresie punktów ACR50, ACR70 i PASI90 dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR) oraz punktu PASI90 dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD). Brak parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy w zakresie komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36 (SF-36-MCS).

Tabela 193. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo - dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) w pkt.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg					
ACR20	12-16	58/100 (58,0%)	19/98 (19,4%)	5,74 (3,03; 10,88)	38,61 (26,17; 51,06)
	24	54/100 (54,0%)	15/98 (15,3%)	6,50 (3,30; 12,77)	38,69 (26,60; 50,79)
ACR50	12-16	36/100 (36,0%)	6/98 (6,1%)	8,63 (3,43; 21,67)	29,88 (19,34; 40,42)
	24	35/100 (35,0%)	7/98 (7,1%)	7,00 (2,93; 16,74)	27,86 (17,21; 38,51)
ACR70	24	20/100 (20,0%)	1/98 (1,0%)	24,25 (3,18; 184,66)	18,98 (10,89; 27,07)
PsARC	24	63/100 (63,0%)	29/98 (29,6%)	3,05 (2,24; 7,34)	31,11 (20,32; 46,49)
PASI75	24	26/41 (63,4%)	7/43 (16,3%)	8,91 (3,18; 24,95)	47,14 (28,77; 65,55)

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	20/41 (48,8%)	1/43 (9,3%)	9,29 (2,80; 30,75)	39,48 (21,89; 57,07)
Ustąpienie dactylitis	24	26/46 (56,5%)	4/27 (14,8%)	7,48 (2,23; 25,10)	41,71 (22,09; 61,32)
Ustąpienie enthesitis	24	27/56 (48,2%)	4/65 (21,5%)	3,39 (1,54; 7,47)	26,68 (10,21; 43,14)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF- α					
ACR20	12-16	16/33 (48,5%)	5/35 (14,3%)	5,65 (1,76; 18,14)	34,20 (13,58; 54,82)
	24	15/33 (45,5%)	5/35 (14,3%)	5,00 (1,55; 16,09)	31,17 (10,60; 51,74)
ACR50	24	9/33 (27,3%)	3/35 (8,6%)	4,00 (0,98; 16,38)	18,70 (0,90; 36,50)
ACR70	24	5/33 (15,2%)	0/35 (0,0%)	13,70 (0,73; 258,35)	41,15 (2,20; 28,11)
PASI75	24	7/11 (63,6%)	1/12 (8,3%)	19,25 (1,77; 209,55)	55,30 (22,86; 87,75)
PASI90	24	4/11 (36,4%)	1/12 (8,3%)	6,29 (0,58; 68,43)	28,03 (-4,41; 60,48)
Ustąpienie dactylitis	24	9/15 (60,0%)	1/10 (10,0%)	13,50 (1,34; 135,99)	50,00 (19,01; 80,99)
Ustąpienie enthesitis	24	10/19 (52,6%)	2/23 (8,7%)	11,67 (2,12; 64,33)	43,94 (18,70; 69,17)

Tabela 194. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo - punkty końcowe 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	-2,3 (4,0)	-0,6 (2,4)	-1,70 (-3,17; -0,23)
enthesitis	16	-1,7 (1,8)	-0,9 (2,1)	-0,80 (-1,49; -0,11)
DAS28-CRP	24	-1,61 (1,1)	-0,96 (1,5)	-0,65 (-1,01; -0,29)
HAQ-D	24	-0,56 (0,5)	-0,31 (0,6)	-0,25 (-0,40; -0,10)
SF-36-PCS	24	7,25 (7,4)	1,95 (9,6)	5,30 (2,91; 7,69)
SF-36-MCS**	24	3,94 (b.d.)	3,69 (b.d.)	0,25

* wszystkie punkty końcowe przedstawiono jako zmiana wyniku; ** brak parametrów statystycznych dla SF-36-MCS umożliwiających obliczenie istotności statystycznej różnic. Podane wyniki mają jedynie wartość orientacyjną.

7.1.1.2 Sekukinumab vs adalimumab

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: $I^2 < 50\%$;
- SF-36-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 dla zmiennych dychotomicznych (ACR20 i ACR50), wyniki dla pozostałych punktów końcowych obliczono na podstawie wartości z badań ADEPT i SPiRiT-P1.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Istotne statystycznie różnice na korzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano jedynie pod względem ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz zmiany wyniku *enthesitis* dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg.

Tabela 195. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab - punkty końcowe dychotomiczne, 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 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	4,07 (1,73; 9,58)	1,41 (0,48; 4,10)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	4,90 (2,04; 11,73)	1,33 (0,44; 4,01)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	12,09 (6,46; 22,61)	0,71 (0,23; 2,18)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	5,82 (2,15; 15,76)	1,20 (0,32; 4,52)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	10,65 (2,54; 44,61)	2,28 (0,19; 27,34)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	5,12 (3,14; 8,37)	0,79 (0,37; 1,71)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	26,99 (2,61; 279,05)	0,33 (0,03; 4,24)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	22,55 (1,84; 276,21)	0,41 (0,03; 6,62)
Ustąpienie ekzemy	24	3,39 (1,54; 7,47)	1,98 (0,83; 4,70)	1,71 (0,53; 5,53)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitarami TNF- α				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	4,07 (1,73; 9,58)	1,39 (0,33; 5,90)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	4,90 (2,04; 11,73)	1,02 (0,24; 4,40)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	5,82 (2,15; 15,76)	0,69 (0,12; 3,96)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	10,65 (2,54; 44,61)	1,29 (0,05; 33,70)
PASI75	24	9,25 (1,77; 209,55)	26,99 (2,61; 279,05)	0,71 (0,03; 20,12)
PASI90	24	6,27 (0,58; 68,43)	22,55 (1,84; 276,21)	0,28 (0,01; 8,87)
Ustąpienie ekzemy	24	11,67 (2,12; 64,33)	1,98 (0,83; 4,70)	5,89 (0,87; 39,96)

Tabela 196. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab - punkty końcowe dychotomiczne, 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 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	30 (13,46)	8,61 (-12,06; 29,28)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	35 (21,50)	3,69 (-15,19; 22,57)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	28 (23,34)	1,88 (-10,01; 13,77)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	29 (22,36)	1,14 (-13,88; 11,60)
ACR70	24	25,40 (14,01; 36,78)	21 (16,00; 27)	4,40 (-8,24; 17,04)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	37,43 (27,29; 47,56)	-4,02 (-20,57; 12,53)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	51 (38,65)	-3,86 (-26,69; 18,97)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	36 (28,45)	3,48 (-16,06; 23,02)

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
Ustąpienie entezitis	24	26,68 [10,21; 43,14]	12,84 [-3,11; 28,80]	13,84 [-9,09; 36,77]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 [13,58; 54,82]	30 [13; 46]	4,20 [-22,21; 30,61]
	24	31,17 [10,60; 51,74]	35 [21; 50]	3,83 [-29,00; 21,34]
ACR50	24	18,70 [0,90; 36,50]	29 [22; 36]	-10,30 [-29,43; 8,83]
ACR70	24	15,15 [2,20; 28,11]	21 [16,00; 27]	-5,85 [-19,92; 8,22]
PASI75	24	55,30 [22,86; 87,75]	51 [38; 65]	4,30 [-30,84; 39,44]
PASI90	24	28,03 [4,41; 60,48]	36 [28; 45]	7,97 [-41,51; 25,57]
Ustąpienie entezitis	24	13,94 [18,70; 60,17]	12,84 [-3,11; 28,80]	31,10 [1,24; 60,96]

Tabela 197. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab - punkty końcowe 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	-1,70 [-3,17; -0,23]	0,00 [-0,67; 0,67]	1,70 [-3,32; -0,08]
DAS28-CRP	24	-0,65 [-1,01; -0,29]	-0,90 [-1,25; -0,55]	0,25 [-0,25; 0,75]
HAQ-DI	24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,26 [-0,34; -0,18]	0,01 [-0,16; 0,18]
SF-36-PCS	24	5,30 [2,91; 7,69]	5,96 [2,04; 9,88]	-0,66 [-5,25; 3,93]

*Wszystkie punkty końcowe przedstawiono jako zmianę wyniku.

7.1.1.3 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 a etanerceptem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. W przypadku porównań

wyrażonych ilorazem szans, w żadnym przypadku nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Pośród zmiennych dychotomicznych, istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu zaobserwowano dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) w zakresie punktu ACR70 w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz w zakresie punktu PASI75 zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano pod względem zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI. Warto zwrócić uwagę, iż w grupie sekukinumabu część pacjentów była wcześniej nieskutecznie leczona inhibitorami TNF-alfa, zaś pacjenci leczeni etanerceptem po raz pierwszy przyjmowali lek biologiczny - doświadczenia związane z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne mogły mieć wpływ szczególnie na wyniki w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta, typu: jakość życia czy stan zdrowia.

Tabela 198. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept - punkty końcowe 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 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	9,45 (5,23; 17,08)	0,61 (0,25; 1,45)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	4,83 (2,61; 8,92)	1,35 (0,54; 3,36)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	18,00 (6,91; 46,86)	0,48 (0,13; 1,81)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	9,86 (4,16; 23,38)	0,71 (0,21; 2,42)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	3,70 (0,99; 13,86)	6,55 (0,58; 73,84)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	7,89 (4,22; 14,73)	0,51 (0,22; 1,22)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	8,82 (1,93; 40,42)	1,01 (0,16; 6,34)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,45 (5,23; 17,08)	0,60 (0,16; 2,21)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	4,83 (2,61; 8,92)	1,04 (0,28; 3,88)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	9,86 (4,16; 23,38)	0,41 (0,08; 2,12)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	3,70 (0,99; 13,86)	3,70 (0,15; 92,44)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	8,82 (1,93; 40,42)	2,18 (0,13; 37,00)

Tabela 199. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – punkty końcowe 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 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 [26,17; 51,06]	48 [37; 58]	-9,39 [-25,67; 6,89]
	24	38,69 [26,60; 50,79]	35,28 [22,83; 47,74]	3,41 [-13,95; 20,77]
ACR50	12-16	29,88 [19,34; 40,42]	37 [28; 46]	-7,12 [-20,98; 6,74]
	24	27,86 [17,21; 38,51]	34,85 [24,10; 45,60]	-6,99 [-22,12; 8,14]
ACR70	24	18,98 [10,89; 27,07]	7,02 [0,36; 13,67]	11,96 [1,48; 22,44]
PSARC	24	33,41 [20,32; 46,49]	47,27 [35,18; 59,26]	-13,81 [-31,59; 3,97]
PASI75	24	47,14 [28,72; 65,55]	19,50 [8,48; 30,53]	27,64 [6,18; 49,10]
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α				
ACR20	12-16	34,20 [13,58; 54,82]	48 [37; 58]	-13,80 [-36,94; 9,34]
	24	31,17 [10,60; 51,74]	35,28 [22,83; 47,74]	-4,11 [-28,16; 19,94]
ACR50	24	18,70 [0,90; 36,50]	34,85 [24,10; 45,60]	-16,15 [-36,94; 4,64]
ACR70	24	5,15 [2,20; 28,11]	7,02 [0,36; 13,67]	8,13 [-6,43; 22,69]
PASI75	24	55,30 [22,86; 87,75]	19,50 [8,48; 30,53]	35,80 [1,53; 70,07]

Tabela 200. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – punkty końcowe ciągłe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
HAQ-DI*	24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,53 [-0,70; -0,36]	0,28 [0,05; 0,51]
SF-36 PCS	24	5,30 [2,91; 7,69]	8,60 [3,60; 13,60]	-3,30 [-8,84; 2,24]

*wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

7.1.1.4 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 a infliksymabem w przypadku większości analizowanych punktów końcowych zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Spośród zmiennych dychotomicznych, istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu zaobserwowano dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) w zakresie punktu PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano także pod względem zmiany stanu zdrowia mierzonego HAQ-DI. Warto zwrócić uwagę, iż w grupie sekukinumabu część pacjentów była wcześniej nieskutecznie leczona inhibitorami TNF-alfa, zaś pacjenci leczeni infliksymabem przyjmowali lek biologiczny po raz pierwszy - doświadczenia związane z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne mogły mieć wpływ, szczególnie na wyniki w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta, typu: jakość życia czy stan zdrowia.

Tabela 201. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab - punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie ¹ (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	9,97 (5,54; 17,95)	0,58 (0,24; 1,37)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	6,16 (3,17; 11,97)	1,06 (0,41; 2,72)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	24,70 (8,25; 73,88)	0,35 (0,08; 1,46)
	24	17,00 (2,93; 16,74)	16,68 (5,68; 48,95)	0,42 (0,11; 1,68)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	18,12 (4,18; 78,66)	1,34 (0,11; 16,39)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	4,96 (2,72; 9,03)	0,82 (0,35; 1,90)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	130,30 (17,29; 982,05)	0,07 (0,01; 0,66)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,08 (0,00; 1,79)

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
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF- α				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,97 (5,54; 17,95)	0,57 (0,15; 2,09)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	6,16 (3,17; 11,97)	0,81 (0,21; 3,12)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	16,68 (5,68; 48,95)	0,24 (0,04; 1,41)
ACR70	24	13,70 (0,73; 238,35)	13,12 (4,18; 78,66)	0,76 (0,03; 20,11)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	130,30 (17,29; 982,05)	0,15 (0,01; 3,37)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,06 (0,00; 2,28)

Tabela 202. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab - punkty końcowe 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 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	45 (36; 55)	-6,39 (-22,05; 9,27)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	38,00 (25,87; 50,13)	0,69 (-16,44; 17,82)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	37 (22; 53)	-7,12 (-25,86; 11,62)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	37,00 (26,61; 47,38)	-9,14 (-24,01; 5,73)
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	25,00 (15,88; 34,12)	-6,02 (-18,21; 6,17)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	38,00 (25,18; 50,82)	-4,59 (-22,91; 13,73)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	59,09 (48,33; 69,86)	-11,95 (-33,28; 9,38)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	38,55 (28,02; 49,09)	0,93 (-19,57; 21,43)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF- α				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	45 (36; 55)	10,80 (-33,50; 11,90)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	38,00 (25,87; 50,13)	-6,83 (-30,71; 17,05)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	37,00 (26,62; 47,38)	-18,30 (-38,91; 2,31)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	25,00 (15,88; 34,12)	-9,85 (-25,69; 5,99)
PASI75	24	55,30 (27,86; 87,75)	59,09 (48,33; 69,86)	-3,79 (-37,97; 30,39)
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	38,55 (28,02; 49,09)	10,52 (-44,63; 23,59)

Tabela 203. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab - punkty końcowe ciągłe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs. placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs. infliksymab
HAQ-DI	24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,72 [-0,96; -0,48]	0,47 (0,19; 0,75)
SF-36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	6,40 (3,90; 8,90)	-1,10 (-4,56; 2,36)

*wszystkie punkty końcowe przedstawione jak o zmiana wyniku.

7.1.1.5 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 a golimumabem w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych.

Spośród zmiennych dychotomicznych, istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu zaobserwowano dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) w zakresie punktu PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy leczonej sekukinumabem zaobserwowano także pod względem zmiany stopnia aktywności choroby mierzonego DAS28-CRP. Warto zwrócić uwagę, iż w grupie sekukinumabu część pacjentów była wcześniej nieskutecznie leczona inhibitorami TNF-alfa, zaś pacjenci leczeni golimumabem przyjmowali lek biologiczny po raz pierwszy.

Tabela 204. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - punkty końcowe 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 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	10,02 (4,85; 20,71)	0,57 (0,22; 1,51)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	7,68 (4,02; 14,66)	0,85 (0,33; 2,16)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	45,23 (6,11; 334,57)	0,19 (0,02; 1,73)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	12,54 (4,36; 36,08)	0,56 (0,14; 2,20)

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
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	25,41 (3,40; 190,15)	0,95 (0,05; 16,64)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	5,62 (3,28; 9,62)	0,72 (0,32; 1,61)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	91,20 (12,20; 681,95)	0,10 (0,01; 0,94)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,13 (0,01; 2,79)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	10,02 (4,85; 20,71)	0,56 (0,14; 2,23)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	7,68 (4,02; 14,66)	0,65 (0,17; 2,48)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	12,54 (4,36; 36,08)	0,32 (0,05; 1,85)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	25,41 (3,40; 190,15)	0,54 (0,02; 18,92)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	91,20 (12,20; 681,95)	0,21 (0,01; 4,79)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,09 (0,00; 3,54)

Tabela 205. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - punkty końcowe 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 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	40,47 (30,81; 50,12)	-1,86 (-17,61; 13,89)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	39,67 (29,54; 49,79)	-0,98 (-16,75; 14,79)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	27,88 (20,34; 35,43)	2,00 (-10,96; 14,96)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	27,97 (19,70; 36,24)	-1,11 (-13,59; 13,37)
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	17,61 (11,08; 24,14)	1,37 (-9,03; 11,77)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	40,66 (29,45; 51,87)	-7,25 (-24,48; 9,98)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	54,51 (44,51; 64,51)	-7,37 (-28,33; 13,59)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	32,35 (23,12; 41,59)	7,13 (-12,74; 27,00)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	40,47 (30,81; 50,12)	-6,27 (-29,04; 16,50)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	39,67 (29,54; 49,79)	-8,50 (-31,43; 14,43)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	27,97 (19,70; 36,24)	-9,27 (-28,90; 10,36)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	17,61 (11,08; 24,14)	-2,46 (-16,97; 12,05)
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	54,51 (44,51; 64,51)	0,79 (-33,16; 34,74)
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	32,35 (23,12; 41,59)	-4,32 (-38,05; 29,41)

Tabela 206. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab - punkty końcowe ciągłe.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs. placebo	Golimumab vs. placebo	
HAQ-DI	24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,34 [-0,47; -0,21]	0,09 [-0,11; 0,29]
SF-36-PCS	24	5,30 [2,91; 7,69]	6,75 [4,56; 8,94]	-1,45 [-4,69; 1,79]
DAS28-CRP	24	-0,65 [-1,01; -0,29]	-1,31 [-1,59; -1,03]	0,66 [0,20; 1,12]

*wszystkie punkty końcowe przedstawiono jako zmiana wyniku.

7.1.2 Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa

Wyniki głównej części analizy zestawiono w poniższych tabelach. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem. Nie poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa w przeglądzie uzupełniającym ze względu na dostępność danych z badań kontrolowanych, przeprowadzonych w populacji z ŁZS (dane przedstawione w kolejnych podrozdziałach). Współwystępowanie nasilonej tuczycy nie powinno wpływać na pojawianie się działań niepożądanych, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę, że większość pacjentów w badaniach włączonych do głównej części analizy miała również objawy skórne, choć najczęściej w łagodniejszej postaci niż zakładają to zapisy programu lekowego.

7.1.2.1 Sekukinumab vs placebo

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - FUTURE 2. Brak wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 207. 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	56/100 (56,0%)	57/98 (58,2%)	0,92 (0,52; 1,61)	2,16 (-15,95; 11,62)
Poważne AE	16	5/100 (5,0%)	2/98 (2,0%)	2,53 (0,48; 13,34)	2,96 (-2,15; 8,07)

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
Przerwanie leczenia z powodu AE	16	2/100 (2,0%)	3/98 (3,1%)	0,65 (0,11; 3,95)	-1,06 (-5,44; 3,32)
Infekcje lub zakażenia	16	29/100 (29,0%)	30/98 (30,6%)	0,93 (0,50; 1,70)	1,61 (-14,35; 11,13)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane					
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	4/100 (4,0%)	7/98 (7,1%)	0,54 (0,15; 1,91)	-3,14 (-9,53; 3,24)
Zapalenie nosogardzieli	16	6/100 (6,0%)	8/98 (8,2%)	0,72 (0,24; 2,15)	-2,16 (-9,31; 4,98)
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	7/100 (7,0%)	4/98 (4,1%)	1,77 (0,50; 6,25)	2,92 (-3,43; 9,27)
Nudności	16	3/100 (3,0%)	4/98 (4,1%)	0,73 (0,16; 3,34)	-1,08 (-6,23; 4,07)
Zapalenie zatok	16	1/100 (1,0%)	1/98 (1,0%)	0,98 (0,06; 15,89)	-0,02 (-2,81; 2,77)
Uszczycowe arthropatie	16	0/100 (0,0%)	2/98 (2,0%)	0,19 (0,01; 4,05)	-2,04 (-5,42; 1,34)
Zakażenie dróg moczowych	16	2/100 (2,0%)	4/98 (4,1%)	0,48 (0,09; 2,68)	-2,08 (-6,86; 2,70)
Krwimocz	16	2/100 (2,0%)	1/98 (1,0%)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 (-2,41; 4,37)
Wymioty	16	2/100 (2,0%)	1/98 (1,0%)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 (-2,41; 4,37)

7.1.2.2 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: $P > 50\%$;
- 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: $P > 50\%$;
 - o tłuszczycowe 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 a adalimumabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 20B. 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	0,92 (0,52; 1,61)	0,89 (0,34; 2,36)	1,03 (0,34; 3,17)
Poważne AE	12-16-24	0,53 (0,48; 1,34)	1,05 (0,45; 2,46)	0,41 (0,37; 15,58)
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	0,65 (0,11; 3,95)	1,05 (0,41; 2,68)	0,62 (0,08; 4,67)
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	0,93 (0,50; 1,70)	1,02 (0,73; 1,43)	0,91 (0,45; 1,83)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 (0,15; 1,91)	0,92 (0,55; 1,54)	0,59 (0,15; 2,32)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	1,19 (0,63; 2,24)	0,61 (0,17; 2,15)
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	1,77 (0,50; 6,25)	0,70 (0,33; 1,46)	2,53 (0,58; 10,95)
Nudności	16-24	0,73 (0,16; 3,34)	2,14 (0,38; 11,97)	0,34 (0,03; 3,40)
Zapalenie zatok	16-24	0,98 (0,06; 15,89)	0,69 (0,11; 4,24)	1,42 (0,05; 39,84)

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
Łuszczykowe arthropatie	12-16-24	0,19 [0,01; 4,05]	0,53 [0,12; 2,38]	0,36 [0,01; 10,25]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 [0,09; 2,68]	2,14 [0,38; 11,97]	0,22 [0,02; 2,52]

Tabela 209. 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	-2,16 [-15,95; 11,62]	-2 [-23; 18]	-0,16 [-24,86; 24,54]
Powazne AE	12-16-24	2,96 [-2,15; 8,07]	0 [-3; 3]	2,96 [-2,97; 8,89]
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	0 [-3; 3]	-1,06 [-6,37; 4,25]
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	1,61 [-14,35; 11,13]	-2 [-12; 9]	-0,39 [-16,12; 16,90]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	-3,14 [-9,53; 3,24]	-1 [-6; 4]	-2,14 [-10,25; 5,97]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-2,16 [-9,31; 4,98]	1 [-3; 6]	-3,16 [-11,60; 5,28]
Biegunka	12-16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	-2 [-5; 0]	0,94 [-4,10; 5,98]
Ból głowy	12-16-24	2,92 [-3,43; 9,27]	-2 [-7; 4]	4,92 [-3,48; 13,32]
Nudności	16-24	-1,08 [-6,23; 4,07]	-2,07 [-2,53; 6,68]	-3,15 [-10,06; 3,76]
Zapalenie zatok	16-24	-0,02 [-2,81; 2,77]	-0,85 [-5,02; 3,32]	0,83 [-4,19; 5,85]
Łuszczykowe arthropatie	12-16-24	-2,04 [-5,42; 1,34]	-3 [-11; 4]	0,96 [-7,27; 9,19]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	-2,08 [-6,86; 2,70]	2,07 [-2,53; 6,68]	-4,15 [-10,79; 2,49]

7.1.2.3 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 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 a etanerceptem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 210. 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
Poważne AE	12-16-24	2,53 (0,48; 13,34)	0,83 (0,23; 2,96)	3,05 (0,37; 24,81)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	1,03 (0,06; 16,69)	0,63 (0,02; 17,73)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 (0,15; 1,91)	1,08 (0,60; 1,93)	0,50 (0,12; 2,03)
Ból głowy	12-16-24	1,77 (0,50; 6,25)	1,59 (0,62; 4,03)	1,11 (0,23; 5,36)
Zapalenie zatok	12-16-24	0,98 (0,06; 15,89)	0,91 (0,36; 2,33)	1,08 (0,06; 20,41)
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 (0,09; 2,68)	1,03 (0,32; 3,31)	0,47 (0,06; 3,66)

Tabela 211. 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
Poważne AE	12-16-24	2,96 (-2,15; 8,07)	1 (-5,4)	3,96 (-2,85; 10,77)

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
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,06 [-5,44; 3,32]	0,03 [-2,66; 2,72]	-1,09 [-6,23; 4,05]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	3,14 [-9,53; 3,24]	9,1 [-9; 11]	-4,14 [-16,00; 7,72]
Ból głowy	12-16-24	2,92 [-3,43; 9,27]	3 [-3; 10]	-0,08 [-9,17; 9,01]
Zapalenie zatok	12-16-24	-0,02 [-2,81; 2,77]	1 [-7; 6]	0,98 [-6,09; 8,05]
Zakazanie dróg moczowych	16-24	-2,08 [-6,86; 2,70]	0,17 [-6,26; 6,60]	2,25 [-10,26; 5,76]

7.1.2.4 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 żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a infliksymabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 212. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab - 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
AE ogółem	16	0,92 (0,52; 1,61)	1,48 (0,64; 3,43)	0,62 (0,23; 1,71)
Poważne AE	16	2,53 (0,48; 13,34)	0,98 (0,06; 16,11)	2,58 (0,10; 66,80)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	2,38 (0,60; 9,39)	0,27 (0,03; 2,61)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	0,54 (0,15; 1,91)	0,18 (0,02; 1,60)	3,00 (0,24; 37,79)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	Sekukinumab vs inflixymab
Ból głowy	16	1,77 (0,50; 6,25)	1,33 (0,28; 6,28)	1,33 (0,18; 9,87)

Tabela 213. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs inflixymab - miara efektu: różnica ryzyka.

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
AE ogółem	16	-2,16 (-15,95; 11,62)	8,37 (-9,44; 26,19)	-10,53 (-33,06; 12,00)
Poważne AE	16	2,96 (-2,15; 8,07)	-0,04 (-5,37; 5,29)	3,00 (-4,38; 10,38)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-1,06 (-5,44; 3,32)	3 (-1,7)	-4,06 (-9,99; 1,87)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	-3,14 (-9,53; 3,24)	-7,88 (-16,86; 1,09)	-4,74 (-6,27; 15,75)
Ból głowy	16	2,92 (-3,43; 9,27)	1,81 (-7,89; 11,51)	1,11 (-10,48; 12,70)

7.1.2:5 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 a golimumabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Tabela 214. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab - 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
AE ogółem	16-24	0,92 (0,52; 1,61)	1,45 (0,87; 2,41)	0,63 (0,30; 1,36)
Poważne AE	16-24	2,53 (0,48; 13,34)	0,32 (0,08; 1,26)	7,91 (0,91; 68,52)

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
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	0,30 (0,06; 1,58)	2,17 (0,19; 24,49)
Infekcje lub zakażenia	16-24	0,93 (0,50; 1,70)	1,56 (0,90; 2,71)	0,60 (0,26; 1,36)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	0,54 (0,15; 1,91)	2,00 (0,80; 4,99)	0,27 (0,06; 1,29)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	1,59 (0,53; 4,78)	0,45 (0,10; 2,14)
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	1,77 (0,50; 6,25)	0,66 (0,23; 1,88)	2,68 (0,52; 13,86)
Nudności	16-24	0,73 (0,16; 3,34)	0,61 (0,16; 2,32)	1,20 (0,16; 9,06)

Tabela 215. 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	-2,16 (-15,95; 11,62)	8,52 (-3,29; 20,33)	-10,68 (-28,83; 7,47)
Powazne AE	16-24	-2,96 (-2,15; 8,07)	4,14 (-9,14; 0,87)	-7,10 (-0,05; 14,25)
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-1,06 (-5,44; 3,32)	-3,05 (-7,29; 1,18)	1,99 (-4,10; 8,08)
Infekcje lub zakażenia	16-24	-1,61 (-14,35; 11,13)	8,98 (-1,97; 19,93)	-10,59 (-27,39; 6,21)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	-3,14 (-9,53; 3,24)	5,45 (-1,39; 12,29)	-8,59 (-17,95; 0,77)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-2,16 (-9,31; 4,98)	2,42 (-3,16; 8,01)	-4,58 (-13,65; 4,49)
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	2,02 (-3,43; 9,27)	2,29 (-8,15; 3,58)	-5,21 (-13,43; 1,85)
Nudności	16-24	0,08 (-6,23; 4,07)	-1,69 (-6,31; 2,94)	0,61 (-6,31; 7,53)

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić poniższe kwestie.

- Brak możliwości zaprojektowania strategii wyszukiwania, w której ujęte zostałyby wskazanie, populacja i dawkowanie w sposób odpowiadający tym zdefiniowanym we wnioskowanym programie lekowym. Poszczególne elementy ograniczające 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.
- Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, porównujących analizowane technologie (sekukinumab, leczenie standardowe, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) w populacji pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W związku z tym konieczne było przeprowadzenie analizy uzupełniającej, przedstawionej w rozdziale 5, przy czym należy zauważyć, że wnioski z niej płynące, w konsekwencji niższej jakości dowodów, obarczone są większą niepewnością. Warto zwrócić uwagę, że dla inhibitorów TNF-alfa również nie ma takich badań, a leki te są obecnie refundowane w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
- W przypadku komparatorów aktywnych (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) brak również wyników pochodzących z kontrolowanych, randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa.
- 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. Dawka sekukinumabu wynosząca 300 mg jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, jednak brak wyników dla takich pacjentów po stronie technologii opcjonalnych może wpływać na wyniki porównania. Szczególnie wyniki porównań

pośrednich pomiędzy podgrupą pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa przyjmujących sekukinumab 300 mg, a pacjentami leczonymi aktywnymi technologiami opcjonalnymi, mogą być obarczone większą niepewnością. Jednocześnie należy zauważyć, że ograniczeniem analizy w przypadku podgrupy leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa z badania FUTURE 2 jest potencjalny brak dostatecznie dużej populacji pozwalającej wnioskować o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (wielkość populacji ustalano dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg w badaniu FUTURE 2).

- Niewielka liczba 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.
- Szeroki horyzont czasowy, w czasie którego 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 zmieniły leczenie chorób reumatycznych [Mease 2015] i tuszczycy, przez co nowe leki badane są w zupełnie innych warunkach niż te, jakie panowały 10-15 lat temu.
- Wyniki dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dotyczą również pacjentów, którzy powinni przyjmować mniejszą dawkę leku, tj. nie ma pełnej zgodności z rejestracją dawek podawanych w badaniu FUTURE 2: część pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg nie miało ani tuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ani nie było leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, pacjenci tacy powinni przyjmować sekukinumab w dawce 150 mg. Wydaje się jednak, że nie powinno to wpływać na wnioski płynące z analizy: profil bezpieczeństwa sekukinumabu 300 mg jest porównywalny z tym, jaki charakteryzuje placebo, ewentualnie można przyjąć, że skuteczność leku jest wyższa niż potrzeby takich pacjentów (tzn. podobne efekty osiągnięte zostałyby przy dawce o połowę niższej).
- 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 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).

- 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 przez okres 12 tygodni, 16 tygodni i 24 tygodni, 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 progami, powyżej którego publikowano dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych (progi wahają się od 2% do 5%).
- Różnice pod względem występowania 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 różnic pomiędzy włączanymi badaniami, np. w zakresie charakterystyki populacji, konstrukcji badania itp., ogranicza także wiarygodność analizy pośredniej (która zakłada porównywalność odpowiedzi w grupie wspólnego komparatora).
- Brak możliwości porównania niektórych punktów końcowych z aktywnymi komparatorami ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w badaniach dla technologii opcjonalnych (przede wszystkim punkty związane z *dactylitis* i *arthralgia*).
- 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 by 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 20% pacjentów odpowiednio w grupie sekukinumabu 300 mg i placebo. Brak jest danych

dotyczących liczby pacjentów z DLQI > 10 i BSA > 10. Brak jest informacji, jaki odsetek pacjentów spełniał te kryteria w badaniach dla technologii opcjonalnych.

- W żadnym z badań włączonych do analizy nie analizowano parametrów związanych z osiową postacią choroby (w szczególności nie analizowano odpowiedzi BASDAI).
- W badaniu FUTURE 2 brak jest 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 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 spełnienia kryterium niepowodzenia terapii NLPZ charakteryzuje badania SPIRIT-P1, ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004. We wszystkich tych badaniach można jednak wnioskować o wcześniejszym leczeniu LMPCh większości pacjentów na podstawie informacji o wyjściowej charakterystyce uczestników).
- Zidentyfikowane i włączone do analizy przeglądy systematyczne są umiarkowanej lub niskiej jakości.

7.3 Wyniki innych analiz

Wszystkie zidentyfikowane analizy (zarówno opracowania wtórne, jak i analizy wykonane na potrzeby agencji zrzeszonych w INAHTA) stwierdzają brak porównań bezpośrednich pomiędzy sekukinumabem a 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 pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. ACR20 w większości włączonych badań). Na podstawie tego porównania stwierdzono porównywalność sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa istniejącymi na rynku dłużej. 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 także 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 w 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 stwierdził brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o równoważności^{*} tych leków (co wynika m.in. z potencjalnej heterogeniczności badań) a sekukinumabem (jednocześnie stwierdzono równoważność sekukinumabu oraz certolizumabu pegol i ustekinumabu).

7.4 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 się ono niskim ryzykiem błędu systematycznego i wyróżnia populację będącą przedmiotem analizy. Ok. 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. Włączenie takich pacjentów stanowi odpowiedź na obserwowane w praktyce klinicznej brak lub utratę odpowiedzi na inhibitory TNF-alfa i odzwierciedla potrzebę włączenia nowych klas leków do terapii tłuszczycowego zapalenia stawów.

W porównaniu pośrednim wzięto pod uwagę szereg punktów końcowych związanych ze stanem stawów (odpowiedzi ACR i PsARC) oraz skóry. Potencjalna heterogeniczność

* co nie wyklucza istnienia takiej równoważności.

badania, wyrażona m.in. przez różny poziom odpowiedzi w grupach placebo, a związana przede wszystkim z brakiem pacjentów leczonych wcześniej biologicznie w badaniach dla technologii opcjonalnych, a także szerokim przedziałem czasowym przeprowadzenia 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 a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa oraz leczeniem standardowym pod względem większości analizowanych punktów końcowych).

Analiza uzupełniająca, ukierunkowana na pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, choć ze względu na jakość dowodów obarczona jest niepewnością, jednoznacznie wskazuje na co najmniej taką samą korzyść kliniczną wynikającą z przyjmowania sekukinumabu jak ta wynikająca ze stosowania refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa.

Zidentyfikowane opracowania wtórne, w takim zakresie, jak to możliwe (nie wszystkie zidentyfikowane analizy zawierają porównania pośrednie), potwierdzają wnioski płynące z niniejszej analizy: brak porównań bezpośrednich sekukinumabu z 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, była ona pozytywna).

8 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 300 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów z niezadawalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, 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 baz danych pod kątem badań wtórnych, zidentyfikowano 5 opracowań (Ungprasert 2015, Ramiro 2016, Kingslèy 2015, Shirley 2016, Lubrano 2016).

Nie zidentyfikowano dowodów dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzaniu drugiego wyszukiwania prac, przy mniej restrykcyjnych kryteriach włączenia do przeglądu w stosunku do analizy głównej (przegląd uzupełniający mający na celu zidentyfikowanie danych dotyczących skuteczności leczenia).

Przegląd uzupełniający, ukierunkowany na pacjentów z występującą jednocześnie tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pozwolił na zidentyfikowanie dodatkowych 9 opracowań bądź abstraktów:

- 3 prac dotyczących 3 badań klinicznych oceniających sekukinumab (FUTURE, ERASURE, CLEAR),
- 5 prac dotyczących 2 badań klinicznych oceniających etanercept (PRESTA, PRISTINE),
- 1 pracę dotyczącą 1 badania klinicznego oceniającego infliksymab (Torii 2012).

Ryzyko błędów systematycznych w badaniu 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 błędów systematycznych. 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. 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) było umiarkowanej jakości, pozostałe były niskiej jakości (Lubrano 2016, Shirley 2016).

Siłę dowodów dla porównania sekukinumabu z placebo określono jako wysoką. Porównanie z aktywnymi komparatorami przeprowadzono w sposób pośredni, metodą Buchera. Choć porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością, wydaje się, że czynniki ograniczające wiarygodność porównania wpływają raczej niekorzystnie na wyniki dla sekukinumabu. Szczególnie ważnym elementem jest fakt wcześniejszego leczenia biologicznego u 36-37% pacjentów w badaniu FUTURE 2, przy całkowitym wykluczeniu tego typu terapii w pozostałych badaniach - innymi słowy, mimo iż wszystkie uwzględnione w analizie inhibitory TNF-alfa stosowane są również w drugiej linii leczenia biologicznego, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (pochodzące z RCT) w tej subpopulacji dostępne są tylko dla sekukinumabu. Należy również zwrócić uwagę na 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 natomiast wnioski płynące z przedstawionej analizy w zakresie porównań z inhibitorami TNF-alfa, tj. 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

* w badaniu SPIRIT-P1, które toczyło się mniej więcej w tym samym czasie co FUTURE-2 (oba badania trwają nadal w fazie niezasłепionej), 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 możliwości wnioskowania o równoważności omawianych technologii, ze względu na brak wystarczających dowodów}.

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 300 mg (analizowanej w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg i w podgrupie pacjentów leczonych 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. W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).*

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

Porównanie z leczeniem standardowym (placebo)

Porównanie bezpośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w stosunku do terapii standardowej (placebo) 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;

* brak parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy w zakresie komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36. 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.

- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku *enthesitis* mierzonego w skali LEI w 16. tygodniu obserwacji;
- ustąpienie *dactylitis* w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku *dactylitis* w 16. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg).

Porównanie bezpośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w stosunku do terapii standardowej w zakresie następujących punktów końcowych:

- ACR20 w 12.-16. oraz 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ACR50 w 24. tygodniu obserwacji dla efektu wyrażonego różnicą ryzyka (RD);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji dla efektu wyrażonego różnicą ryzyka (RD);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD);
- ustąpienie *dactylitis* w 24. tygodniu obserwacji dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w zakresie odpowiedzi PASI90.

Porównanie z adalimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku DAS28-CRP w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans:

- ustąpienie *anthesitis* w 24. tygodniu obserwacji.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnęło ustąpienie *anthesitis* w 24. tygodniu obserwacji dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka, zaś spośród zmiennych ciągłych - zmiana wyniku *anthesitis* mierzonego w skali LEI w 12.-16. tygodniu obserwacji.

Porównanie z etanerceptem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);

- zmiana wyniku SF-36 w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako OR:

- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono także w zakresie punktu ACR70 dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD), w podgrupie leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W badaniach dla etanerceptu nie przedstawiono danych dla PASI90.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na korzyść sekukinumabu osiągnięta różnica w zakresie punktu ACR70 dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg oraz różnica w zakresie PASI75 wyrażona jako różnica ryzyka zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg, jak i w podgrupie leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

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

Porównanie z infliksymabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;

- zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako RD:

- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem 300 mg a infliksymabem stwierdzono w zakresie odpowiedzi PASI75 w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla analizy podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla efektów opisanych poprzez iloraz szans.

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

Porównanie z golimumabem

Porównanie pośrednie sekukinumabu 300 mg, analizowanego w całej populacji przyjmującej ten lek, jak również w podgrupie pacjentów leczonych 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 było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- PsARC w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg);
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji;
- zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu obserwacji (ze względu na dostępność danych, porównanie było możliwe tylko dla całej populacji przyjmującej sekukinumab 300 mg)

oraz dla miary efektu wyrażonej jako RD:

- PASI75 w 24. tygodniu obserwacji.

Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem 300 mg a golimumabem stwierdzono w zakresie odpowiedzi PASI75 w przypadku miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD) dla analizy podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły jedynie różnice w zakresie PASI75 w całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg dla efektów opisanych poprzez iloraz szans.

W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły różnice w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonego DAS28-CRP.

Zmianę aktywności choroby mierzoną DAS28-CRP oznaczono jedynie w badaniach SPIRIT-P1 i GO-REVEAL, zaś zmianę wyniku *enthesitis* - tylko w badaniu SPIRIT-P1 (spośród badań dla technologii opcjonalnych). W żadnym z badań dla technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano wyników w zakresie *dactylitis*, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W zakresie bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a analizowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. leczeniem standardowym (placebo), adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem, zarówno dla efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD). 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.

Wyniki analizy uzupełniającej wskazują na korzyść kliniczną, wynikającą z przyjmowania sekukinumabu 300 mg w populacji pacjentów z ŁZS i współwystępującą tuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na co najmniej tym samym poziomie co w przypadku refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab). Szczególnie wyniki w zakresie odpowiedzi PASI (PASI75, PASI90 i PASI100) świadczą o dużej skuteczności sekukinumabu w leczeniu objawów nasilonej tuszczycy.

Podsumowując, sekukinumab w dawce 300 mg charakteryzuje większa skuteczność w stosunku do leczenia standardowego, również w populacji leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Jednocześnie sekukinumab w dawce 300 mg stanowi równoważny lek w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w terapii dorosłych pacjentów z tuszczycowym zapaleniem

stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub ze współistniejącymi zmianami tłuszczowymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 216. 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]	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]	1
#11	AIN457 [tw]	3
#12	AIN457 [tw]	15
#13	AIN-457 [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	TNR-001 [tw]	2
#20	TNR-001 [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	Enbrel [tw]	239
#24	Benepali [tw]	3
#25	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6739
#26	Infliximab [Mesh]	7930
#27	infliximab [tw]	11149
#28	chimeric monoclonal antibody cA2 [tw]	19
#29	Mab cA2 [tw]	2
#30	Humicade [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	Simpsoni [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]	504084
#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	309

Tabela 217. 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	Cosenty	1
#7	AIN 457	3
#8	AIN457	35
#9	AIN-457	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	TNR 001	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	122
#21	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	445
#22	Infliximab	1403
#23	monoclonal antibody cA2	25
#24	MAb cA2	4
#25	Remicade	78
#26	Remsima	4
#27	Inflextra	6
#28	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	141
#29	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	253
#30	Adalimumab	1162

#31	D2E7 antibody	15
#32	Humira	67
#33	#29 or #30 or #31 or #32	1164
#34	xolimumab	312
#35	Simpsoni	15
#36	#34 or #35	312
#37	#10 or #20 or #28 or #33 or #36	3316
#38	#4 and #37	322

Tabela 218. Strategia przeszukiwania bazy *EMBASE* - data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#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	xolimumab /exp OR xolimumab	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 219. Strategia przeszukiwania bazy *Medline* (poprzez *PubMed*) - data przeszukiwania: 18.05.2016. 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]	10
#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	A IN 457 [tw]	3
#12	A IN 457 [tw]	11
#13	A IN 457 [tw]	3
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	218
#15	#7 AND #14	57

Tabela 220: Strategia przeszukiwania bazy *Cochrane Library* - data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.

Identyfikator pytania	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	188
#6	Cosentyx	3
#7	AIN457	35
#8	AIN457	2
#9	AIN-457	188
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	188
#11	#4 AND #10	52

Tabela 221: Strategia przeszukiwania bazy *EMBASE* - data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.

Identyfikator pytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriatic arthritis /exp OR psoriatic arthritis	15690
#2	secukinumab /exp OR secukinumab	937
#3	#1 AND #2	295

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, nieuwjęty w wynikach (liczbach publikacji) przeglądu systematycznego, z którego ekstrahowano dane dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36: 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. 2B (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):1373-8
- 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, Tutumcu 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, Barstelle 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):B3-B.
- 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 222. 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, Malbris L, Gniadetski 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, Kerlmann 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, F. Cesarrelli, et al. (2008). Intr. 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, nie randomizowane.
de Groot 2012	de Groot M, Picavet DJ, van Kuijk 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 tygodnie.
Goedkoop 2004	Goedkoop AY, Kraan 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.	Badanie kontrolowane placebo tylko do 12. tygodnia obserwacji. Praca włączona do przeglądu uzupełniającego.

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Griffiths 2015	Griffiths CE, Sterry W, Brock J, Dilleen M, Stefanadis 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). Praca wtórczna do przeglądu uzupełniającego.
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, PC: 749-56.	Publikacja miała jedynie na celu porównanie wydajności złożonych pomiarów: PASDAS, AMDF, CPDAI, DAPSA stosowanych przy ocenie rZS.
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), Nab 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, Mpyofu 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 sekukimumabu).
Moverley 2015	Moverley A L, Coates L, Marzo-Ortega H, Wason R, Torgerson D, Coates 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 [RETRACT.(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 przez erwanie leczenia inhibitorami TNF).
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.

Kód badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Prinz 2010	Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs R, 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).
Puig 2015	Puig L, Strohal R, Husni ME, Tsai TF, Noppakun N, Szumski A, Yang S, Robertson D, Boggs R, Koenig 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 MJ, Teunissen MB, Helder B, Aarass S, de Haan MJ, van Kuijk AW, Gerlag DM, Tak PP, Lebre 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. Ceccarello, 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, Zúazo 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: armrheumdis-2015-209055. doi: 10.1136/arrheumdis-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.	Nieodpowiednia populacja (tylko ok. 28-37% z ŁZS, brak stratyfikacji z uwagi na obecność ŁZS).
van der Heijde 2016	van der Heijde D, Landewé 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 Kwijk 2009	van Kwijk 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 psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Aug; 68(8):1303-9.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie.
van Kwijk 2010	van Kwijk AW, DeGroot J, Koeman RC, Salkkee N, Baeten 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 223. Prace wykluczone z analizy badań wtórnych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Alunno 2015	Alunno A, Carubbi F, Cafaro G, Puccio 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 kryterium 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 kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanym metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Behrens 2015	Behrens F, Cañete JD, Olivieri L, van Kijck 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.	Przeгляд 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 per 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.	Przeгляд 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 IG, Einarsdóttir R, Ludvíksson BR, Gudbjörnsson B, Ólafsson S. Risk of drug-induced liver injury from tumour 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.	Przeгляд 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.	Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji, w przypadku sekukinumabu, w opracowaniu wtórnym podano wyniki uzyskane z badania przeprowadzonego w populacji pacjentów).

		z huszczycą plackowatą przy dawkowaniu nieegzodnym (z wnioskowanym).
Boyd 2016	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.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych). Ogólny przegląd terapii stosowanych w leczeniu ŁZS.
Braum 2015	Braum 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 9.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych). Ogólny przegląd terapii stosowanych w leczeniu ŁZS.
Canavan 2016	Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski 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.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę danych).
Caso 2016	Caso F, Del Puente A, Pehuso R, Caso P, Girolmetto N, Del Puente A, Scarpà R, Costa L. Emerging drugs for psoriatic arthritis. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2016 Mar;21(1):69-79.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę danych – PubMed).
Cawson 2014	Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildev 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.	Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).
Coates 2014	Coates L.C, Kavanaugh A, Ritchlin C.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.	Brak jakichkolwiek wyników – sam protokół przeglądu systematycznego.
Desai 2015	Desai RJ, Thaler KI, Mahlonch P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpor B, Mazinanian A, Glechmer A, Gopalakrishnan C, Hersen RA. Comparative risk of harm associated with the use of targeted immunomodulators - A systematic review. <i>Arthritis</i>	Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym

<p>Elyoussfi 2016</p>	<p>Care Res (Hoboken): 2015 Dec 14; doi: 10.1002/acr.22815</p> <p>Elyoussfi S, Thomas BJ, Curtin C. 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>wskazaniu sposobie podania lub populacji). Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego 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>W przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie w postaci abstraktu analizujące sekulum ab w łuszczycy. Wyniki z tego abstraktu zostały później opublikowane w Gottlieb 2015 (przedstawiono je w przeglądzie uzupełniającym w rozdziale 5 niniejszej analizy).</p>
<p>Fragoulis 2016</p>	<p>Fragoulis G.E, Siebert S, Minnes 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 opisanego metodyki; brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
<p>Gan 2013</p>	<p>Gan E.Y, Chong W.S, Tey 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>Gisoni 2014</p>	<p>Gisoni P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. 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 opisanego 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.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu</p>

Huynh 2013	<p>Jul;25(4):455-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e318283620177</p> <p>Huynh D, Kavanaugh A: Psoriatic arthritis: Current therapy and future directions. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> (2013) 14:13 (1755-1764). Date of Publication: September 2013</p>	<p>systematycznego (brak opisanego metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p> <p>Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem sekukinumabu 300 mg w analizowanym wskazaniu we wnioskowanej populacji (w przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie analizujące sekukinumab w podaniu dożylnym i 1 badanie dla kuszczycy przy dawkowaniu niezgodnym z wnioskowanym).</p>
Jaleel 2016	<p>Jaleel T, Ebnetis C, Wemke 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</p> <p>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.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p> <p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metody, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
Kurzeja 2011	<p>Kurzeja M, Ruwinka 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</p>	<p>Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>
Lemos 2014	<p>Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakelasi 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.</p>	<p>Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>
Luchetti 2016	<p>Luchetti M.M, Balloni A, Gabrielli A. Biologic therapy in inflammatory and immunomediated arthritis: Safety</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu</p>




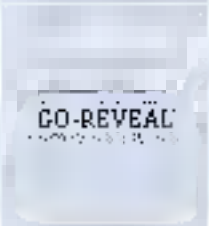
<p>Maldonado-Ficco 2016</p>	<p>profile. <i>Current Drug Safety</i> (2016) 11:1 (22-34). Date of Publication: 1 Mar 2016</p> <p>Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. <i>Clin Rheumatol</i>. 2016 Sep;35(9):2151-61. doi:10.1007/s10067-016-3350-6. Epub 2016 Jul 20</p>	<p>systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p> <p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
<p>Maneiro 2013</p>	<p>Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Intern Med</i>. 2013 Aug 12;173(15):1416-28.</p>	<p>Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (w wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>
<p>O'Connor 2016</p>	<p>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.</p>	<p>Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (w wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji).</p>
<p>Paccou 2015</p>	<p>Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on 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.jbsp.2014.05.003. Epub 2014 Jul 2.</p>	<p>Przeгляд nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu w analizowanym wskazaniu w wnioskowanej populacji (w przeglądzie zidentyfikowano tylko 1 badanie dot. sekukinumabu w podaniu dożylnym).</p>
<p>Patel 2013</p>	<p>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:i116-23. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>
<p>Ritchlin 2016</p>	<p>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.</p>	<p>Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).</p>

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.	przeszukanych baz danych). Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Rose 2014	Rose S; Toloza S; Bautista-Molano W; Halliwell PS; GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Nov; 41(11):2295-300.	Przegląd nie porusza kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem sekukinumabu (we wnioskowanym wskazaniu, sposobie podania lub populacji). Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
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 (2013)</i> 3:2 (61-81). Date of Publication: 2013	systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Ungprasert 2016a	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. <i>Clin Rheumatol.</i> 2016 Feb 6.	Nieodpowiednie komparatory, w publikacji zestawiono wyniki z badań dla abataceptu, ustekinumabu, apremilastu i sekukinumabu stosowanych po niepowodzeniu inhibitorów TNF- α . Nieporuszano kwestii związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem inhibitorów TNF- α , które przyjęto jako komparatory w niniejszej analizie. Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Yeremenko 2014	Yeremenko N; Paramarta JE; Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2014 Jul; 26(4):361-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000069.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).
Yiu 2016	Yiu ZZ; Griffiths CE. Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2016; 12(1):1-4. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112739. Epub 2015 Nov 11.	Opracowanie wtórne nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak opisanego metodyki, brak informacji dot. przeszukanych baz danych).

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 ≥ 5 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów niepowodzenie wcześniejszej terapii złożonej z niesteroidowych leków przeciwzapalnych, LMPCh lub leczenia biologicznego anti-TNF (włączani byli pacjenci, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie, lub przyjmowanie inhibitorów TNF-α zostało przerwane z powodu występowania działań niepożądanych). 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza terapia ≥ 3 inhibitorami TNF-alfa wcześnie leczenie biologiczne oparte na lekach innych niż TNF-alfa aktywna choroba zakaźna 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 zakażenie 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 łuszczycza 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 anti-TNF-α aktywna gruźlica w wywiadzie inne poważne infekcje inne choroby przewlekłe lub zakaźne choroby demielinizacyjne w wywiadzie choroby nowotworowe w wywiadzie zmiany skórne inne niż łuszczycowe
	ADEPT	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania

		<p>aktywność choroby umiarkowana do poważnej (zdefiniowana jako tkiwość lub ból ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zmiany łuszczycowe skóry lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie • przyjmowanie NLPZ lub wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ŁZS zdiagnozowany ≥ 6 miesięcy przed włączeniem, zdefiniowany poprzez kryteria CASPAR • tkiwość ≥ 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"> • jedno czasne leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 4 tygodnie od rozpoczęcia badania) • jedno czasne leczenie MTX w dawkach większych niż 30 mg/tydzień lub leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż równoważna 10 mg/dzień przedrazem • wcześniejsze leczenie anti-TNF-α • aktywna gruźlica w wywiadzie • inne poważne infekcje • chorób demielinizacyjnych w wywiadzie • 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 łuszczycą plackowatą lub ŁZS
Etanercept		<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–70 lat • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkiwość lub ból • tkiwość ≥ 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 łuszczycowe • MTX w dawce przekraczającej 25 mg/tydzień • jedno czasne leczenie LMPCh (w tym zakończone w czasie krótszym niż 2 tygodnie od rozpoczęcia badania), z wyjątkiem metotreksatu
		<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–70 lat • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkiwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów • wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ • jeden z pięciu podtypów ŁZS wyodrębnionych przez Mollaj Wrighta w 1973 roku 	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania • jedno czasne 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 przedrazem

 Infliximab	 IMPACT 2	<ul style="list-style-type: none"> • stabilna łuszczyca plackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm. • ŁZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej. • 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"> • 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"> • jednooczesna fototerapia (w tym zakończona w czasie krótszym niż 2 tygodnie od rozpoczęcia badania), pozostałe formy leczenia miejscowego dozwolone tylko w określonych obszarach ciała. • Aktywna gruźlica w wywiadzie. • inne poważne infekcje. • Wcześniejsze leczenie anti-TNF-α. • gruźlica aktywna lub w wywiadzie. • inne poważne infekcje. • inne choroby przewlekłe lub zapalne. • choroby demielinizacyjne w wywiadzie. • zmiany skórne inne niż łuszczyca. • choroby nowotworowe w wywiadzie. • leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż równoważna 10 mg/dzień prednizonu. • jednooczesne 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).
 Cosentyx®	 GO-REVEAL	Aktywne ŁZS zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów. • negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF). • jeden podtyp ŁZS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie anti-TNF-α. • aktywna gruźlica w wywiadzie (pacjenci z uśpioną formą gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia). • zmiany przyjmowanych dawek MTX, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i kortykosteroidów w dawce większej niż równoważna 10 mg/dzień prednizonu.

		łuszczycyca plackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm, pomimo terapii LMPCh lub NLPZ	inne poważne infekcje.
--	--	--	------------------------

* na podstawie tabeli 13 wAWA 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 histocyty zajmowały co najmniej 3% powierzchni ciała			Średnia liczba stawów (średnia (SD))		Erdy arazo czas skrzyżowania pacjentów skrzyżowani (n (%))	Ważniejsze stosowane TNF-alfa (n (%))	Inne leki stosowane podczas badania (n (%))	
				PASI ≤ 10 ⁴ (n (%))	PASI > 10 ⁴ (n (%))	Wyjściowa wartość PASI (średnia (SD))	bolesnych	obrzędlonych ^a				
Sekukinumab vs placebo												
UTWIKI 28 ^b	SEA, 300 mg, (n=100)	46,9 (12,6)	m: 55 (55,0)	41	21 (51)	20 (49)	11,9 (8,4)	20,2 (13,3)	11,2 (7,9)	0 TNF: 67 (67) 1 TNF: 16 (16) 2 lub 3 TNF: 17 (17)	NTX: 44 (44) KS: 23 (23) inne LMPCh: niedozwolone (niezidentyfikowane) (17)	
	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)	0 TNF: 63 (64) 1 TNF: 16 (16) 2 lub 3 TNF: 19 (19)	NTX: 44 (44) KS: 18 (18) inne LMPCh: niedozwolone (niezidentyfikowane) (19)	
Adalimumab vs placebo												
ADEPT	PLA, (n=152)	49,2 (11,1)	m: 89 (58,9)	13	bd ^c	bd ^c	8,3 (7,2)	25,8 (19,0)	14,3 (11,1)	50/12 (obrzygniwalni koetykosteroidy lub LMPCh)	wykluczone	NTX: 81 (50,0) KS: dozowlone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: niedozwolone (niezidentyfikowane) (12) NTX: 77 (51,0) KS: dozowlone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: niedozwolone (niezidentyfikowane) (12)
	ADA, (n=151)	48,6 (12,9)	m: 85 (56,3)	46	bd ^c	bd ^c	7,4 (6,0)	23,9 (17,3)	14,3 (12,2)	50/12 (obrzygniwalni koetykosteroidy lub LMPCh)	wykluczone	NTX: 77 (51,0) KS: dozowlone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: niedozwolone (niezidentyfikowane) (12)
Genovese 2007	PLA, (n=49)	47,7 (11,3)	m: 85 (56,3)	bd ^c	bd ^c	bd ^c	bd ^c	29,3 (19,1)	18,4 (12,1)		wykluczone	NTX: 23 (46,9) KS: 9 (18,4) (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: 33 (67,3)
	ADA, (n=51)	50,4 (11,0)	m: 25 (51,0)	bd ^c	bd ^c	bd ^c	bd ^c	25,3 (19,3)	19,2 (10,9)		wykluczone	NTX: 24 (47,1) KS: 4 (7,8) (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień)

Badanie	Grupa badana	Wiek (średnia (SD))	Płeć (n (%))	Pacjent, u którego histeryczna zawałowa cełowała (3% pacjentów) ciała			Średnia liczba stawów (średnia (SD))		Bardzo ciężka czas skrzyżowania i pacjenci skrzyżowani (n (%))	Ważność stosowanie INP-ów (n (%))	Inne leki stosowane podczas badania (n (%))	
				%	PAS1 < 10 (n (%))	PAS1 > 10 (n (%))	Wyśledowa wartość PAS1 średnia (SD)	balansowych				obciążonych
SPIRIT-P1	FLA (n=106)	90,6 (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 INPCh: 33 (64,7) NTX: 59 (55,7) KS: b.d. (dozwolono (le dawka stabilna) inne INPCh: dozwolone w dawkach nieprzeliczających ustalonych NTX: 57 (56,4) KS: b.d. (dozwolono (le dawka stabilna) inne INPCh: dozwolone w dawkach nieprzeliczających ustalonych
	ADA (n=101)	49,6 (12,4)	m: 51 (50,5)	72,3	b.d.	b.d.	5,5 (6,5)	19,3 (13,0)	9,9 (6,5)	9 (8,9)	wykluczone	inne INPCh: dozwolone w dawkach nieprzeliczających ustalonych
Zabieg chirurgiczny												
Pasek 2000	FLA (n=30)	43,5 (24,6) ^{oo}	m: 29 (56,8)	63,3	b.d.	b.d.	6,0 (1,5-17,7) ^o	-	-	-	0 (0,0)	NTX: 14 (46,6) KS: 12 (40) inne INPCh: niedozwolone inne INPCh: NTX
	ETA (n=30)	46,0 (30,70) ^{oo}	m: 18 (60,0)	63,3	b.d.	b.d.	10,1 (2,3-30,0) ^o	-	-	-	0 (0,0)	KS: 6 (20) inne INPCh: niedozwolone inne INPCh: NTX
Pasek 2004	FLA (n=104)	47,3 (21,73) ^{oo}	m: 16 (53,3)	99,6	b.d.	b.d.	b.d.	23	23	-	b.d.	NTX: 43 (41,3) KS: 16 (15) inne INPCh: niedozwolone inne INPCh: NTX
	ETA (n=101)	47,6 (18,76) ^{oo}	m: 45 (45,1)	65,3	b.d.	b.d.	b.d.	23	23	-	b.d.	NTX: 41 (42,0) KS: 19 (19) inne INPCh: niedozwolone inne INPCh: NTX
Inne leki stosowane												
INPACT	FLA (n=52)	62 (9,7)	m: 30 (57,6)	52,7 ^{oo}	b.d.	b.d.	1,2 (5,8)	20,4	14,7	16 (30,8) 50 (100) ^{oo}	b.d.	NTX: 34 (65,4) KS: przygodnie u doustnym

Badanie	Grupa badana	Wiek (średnia (SD))	Płeć (n (%))	Pacjentów, u których histeryczna zmiowała co najmniej 3% powierzchni ciała			Średnia liczba stawów (średnia (SD))		Brak grupy w czasie skrzyżowania i pacjenci skrzyżowani (n (%))	Wczesne przełączenie INP-a/b (n (%))	Inne leki stosowane podczas badania (n (%))
				%	PASI ≤ 10 (n (%))	PASI > 10 (n (%))	Wyńcławo wartość PASI (średnia (SD))	bolesnych			
IMPACT 2	IFX (n=52)	45,7 (11,1)	m: 30 (57,6)	42,3 [#]	bd	bd	5,1 (5,9)	23,7	14,5	bd	(dawka ekwivalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: 41 (79) NTX: 24 (46,2) KS: przy podaniu doustnym (dawka ekwivalentna ≤ 10 mg prednizonu/dzień) inne LMPCh: 33 (63) NTX: 45 (45,0) KS: 10 (10)
	PLA (n=100)	46,5 (11,3)	m: 51 (51,0)	37	bd	bd	10,2 (9,0) [*]	25,1	14,4	16 tygodni [†] 47	wykluczone inne LMPCh: niedozwolone inne NTX: 47 (47,0) KS: 15 (15)
	IFX (n=100)	47,1 (12,8)	m: 71 (71,0)	33	bd	bd	11,4 (12,7)	24,6	13,9	16 tygodni [†] 9	wykluczone inne LMPCh: niedozwolone inne NTX: 47 (47,0) KS: 15 (15)
Golimumab vs placebo											
GO-REVEAL	PLA (n=113)	47 (10,6)	m: 69 (61)	69,9	bd	bd	9,4 (7,4)	21,9	13,4	16 tygodni [†] 51/113 (45) [‡]	wykluczone inne LMPCh: niedozwolone inne NTX: 54 (47,7) KS: 19 (17)
	GOL 50 mg (n=146)	45,7 (10,7)	m: 89 (61)	74,6	bd	bd	9,8 (9,6)	24	14,1	16 tygodni [†] 28/146 (28) [‡]	wykluczone inne LMPCh: niedozwolone inne NTX: 71 (48,6) KS: 19 (13)

brak danych dotyczących średniego czasu trwania ŁZS przed włączeniem do badania FUTURE 2 oraz wcześniej stosowanych LMPCh. Z tego względu nie ekstrahowano tych parametrów także z innych badań; *mediana (zakres); **pacjenci z wynikiem PASI ≥ 2,5; †przejście do grupy golimumabu 50 mg; ‡przejście do grupy golimumabu 100 mg; † 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 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; †† dane przedstawione dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 16 tygodniu i od tygodnia 16 otrzymali aktywne leczenie, pozostali pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź w 16. tygodnia, aktywne leczenie otrzymali dopiero od 24. tygodnia; †††2 pacjentów uprzednio przerwało leczenie z powodu AE i wycofania zgody; † pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (ang. *inadequate responders*) w grupie adalimumabu, od 16 do 24 tygodnia otrzymywali placebo ze względu na potrzebę wypłukania leku (ang. *wash out*) przed podaniem iksekizumabu; pacjenci z grupy placebo (którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi) otrzymywali iksekizumab od 16 tygodnia badania.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Sekukinumab vs placebo		Adalimumab vs placebo					
	FUTURE 2		ADEPT		Genovese 2.00		SPIRIT-P	
	PLA	SEK300	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 przerwali badanie [n (%)]	10 (10,2)*	3 (3,0)	13 (8,0)	11 (7,2)	3 (6,1)	1 (1,9)	15 (14,2)	4 (4,0)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]***								
Brak efektu terapeutycznego		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (26,7)	0 (0,0)
Pacjent odstąpił z obserwacji		0 (0,0)	1 (7,7)	3 (27,3)	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Zdarzenie niepożądane		2 (66,7)	4 (30,8)	1 (9,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (50,0)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę**	b.d.	1 (33,3)**	1 (7,7)**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	1 (25,0)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu		0 (0,0)	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)

* 10 pacjentów z grupy placebo przerwało badanie przed tygodniem 16, 88 pacjentów ukończyło tydzień 16, z czego 55 pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16 i zostali oni przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg – 27 pacjentów lub 300 mg – 28 pacjentów), pozostałych 33 pacjentów otrzymało aktywne leczenie od 24. tygodnia (sekukinumab w dawce 150 mg – 16 pacjentów lub 300 mg – 17 pacjentów); ** decyzja pacjenta lub decyzja opiekuna; *** przedstawione jako liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z danej przyczyny/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie. Wartości podano dla fazy przedskrzyżowania (dla 24 tygodnia badania).

	Etanercept vs placebo				Golimumab vs placebo		Inflixymab 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 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 (30,7)	8 (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 niewkończenia [n (%)]*										
Brak efektu terapeutycznego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (2,0/16,7)	1 (14,3/11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (22,2/0,0)	0/1 (0,0/50,0)
Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (12,5)	1 (10,0/8,3)	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)	4 (40,0/33,3)	2 (28,6/22,2)	1 (50,0)	2 (66,7)	1/1 (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 skrzyżowaniem; * 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. 16 tyg. vs 16 tyg.; 24 tyg. vs 24 tyg.); ^ spośród 100 pacjentów przypisanych do każdej z grup, w 16. tygodniu w grupie placebo 47 pacjentów, a w grupie inflixymabu 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 danej przyczyny/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie; wartości podano dla fazy przed skorzyżowaniem (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	IMPACT	IMPACT-2	GO-REVEAL
Odpowiedź ACR20	+	+	++	++	+	+	+	++	++
Odpowiedź ACR50	+	+	++	++	+	+	+	++	++
Odpowiedź ACR70	+	+	++	++	+	+	+	++	++
Odpowiedź PsARC	(wyniki tylko w ChPL)	+	++	++	+	+	+	++	++
Odpowiedź PASI75	+	+	+	+	+	+	+	++	++
Odpowiedź PASI90	+	+	+	+	+	+	+	++	++
HAQ/HAQ-DI SF-36	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ocena stanu przyczepów ścięgnistych (enthesitis) stawów	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Opuchlizna i czerwoność stawów	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Opuchlizna i czerwoność stawów	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odmędlizna i czerwoność stawów	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DAS28-CRP	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bezpieczeństwo (zdarzenia nieplanowane)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inne		+	++	(PASI100, ogólna ocena lekarza, % powierzenia)	(sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych stawów)	(sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych stawów)	(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	IMPACT 2	GO-REVEAL
				ciała zajęte przez tłuszczycę NAPSL (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

Badanie	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Galimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	GeneVerse 2005	SPYGLIP	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, placebo badanie, przegrodzone z użyciem podwójnej ślepy próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Skrzyżowane	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	75 ośrodków (Azja, Australia, Kanada, Europa, USA)	50 ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania)	15 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych	14 ośrodków (Europa, Ameryka Północna, Japonia)	1 ośrodek (Stany Zjednoczone)	17 ośrodków (ze Stanów Zjednoczonych, Kanady)	33 ośrodki (18 ze Stanów Zjednoczonych, 13 z Kanady i 2 z Europy)	9 ośrodków (Stany Zjednoczone i Kanada)	35 ośrodków (19 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Europie, 7 w Kanadzie)
Liczba osób populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	397/397/397	315/315/315	102/100/100	zyski randomizowani: 417/417/416 Grupy ADA (PLA: 100/100/100)	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	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Infliximab vs placebo		
	FUTURE 2	ADEPT	Genesic 2007	SPiRiT-P	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Czas obserwacji	24 tyg. (obserwacja godstawowa)	24 tyg. (obserwacja godstawowa)	12 tyg. (obserwacja godstawowa)	201/207/207 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	Pacjent z zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie), goimno leczenia LMPCh lub NLPI	Pacjent z średnim lub ciężkim zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy), nieodpowiadający na leczenie NLPI	Pacjent z średnim lub ciężkim zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy, aktywna łuszczyca w wywiadzie), goimno leczenia LMPCh	Pacjent z zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie), niewymagane wcześniejsze leczenie LMPCh	Pacjent z zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy) goimno leczenia NLPI	Pacjent z zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy, obecność zmian reumatoidalny, łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) goimno leczenia NLPI	Pacjent z aktywnym zIS (≥ 3 oguchnięte) (≥ 3 bolesne stawy, ujemny czynnik reumatoidalny, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) goimno leczenia LMPCh lub NLPI	Pacjent z aktywnym obrzodowym zapaleniem wielostawowym (≥ 5 oguchniętych) (≥ 5 bolesnych stawów, ESRa ≥ 28 mm/h, poziom CRP ≥ 15 mg/l, goimna sztywność stawów ≥ 45 minut, ujemny czynnik reumatoidalny), goimno leczenia LMPCh lub NLPI	Pacjent z aktywnym zIS (≥ 5 oguchniętych) (≥ 5 bolesnych stawów, CRP ≥ 15 mg/l lub goimna sztywność stawów ≥ 45 minut, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) goimno leczenia LMPCh lub NLPI
Podstawowe interwencje	adalimumab dawka 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=30); placebo 2 razy w	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=101); placebo 2 razy w	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, 5	infliximab 5 mg/kg (n=100); placebo (n=100) w tygodniu 0, 2, 5

* jedynie 12,3% pacjentów w grupie placebo i 13,9% pacjentów w grupie adalimumabu nie było wcześniej leczonych LMPCh.

† badanie SPiRiT-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).

Badanie	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Galiumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genève 2007	SPRINT-P	Onase 2000	Onase 2004	GO-REVEAL	IMPACT [®]	IMPACT 2 _q
	tygodni 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie w leczeniu, godziwymuacym placebo (N=98) dawkowanie w takim samym schemacie jak sekukinumab	(N=162)	(n=51)		tygodni (n=30)	tygodni (n=104)	(N=145), 7 placebo 4 tygodnie (N=113)	(14)	oraz dawki godziwymuacym w tygodniu 14 i 22
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczenia efektu	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 dawkę leku	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 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: (bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci)	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza 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 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci

Badanie	Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo			Etanercept vs placebo		Galimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	FUTURE 2	ADEPT	Genesic 2007	SPIRT-P	Onase 2000	Onase 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Higocza	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność każdego z leków desektrumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność galimumabu 50 (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 224. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health na stronie ClinicalTrials.gov.

NCCT	Nazwa badania	Faza 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	Sekukinumab (75 mg) Sekukinumab (150 mg)	Placebo	Tak	Badanie zakończone	Mesase P, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Nash P, Priory L, Yuan J, Richards HB, Mpyofu 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	Interwencja	Komparator	Wymieszane stronie rejestru	Status	Zidentyfikowane publikacje
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	Secukinumab (150 mg) Secukinumab (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	Secukinumab (150 mg) Secukinumab (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 Secukinumab (150 mg) lub 4 x Secukinumab (300 mg) Podtrzymanie: Secukinumab (150 mg) lub Secukinumab (300 mg)	Indukcja: 4x placebo Podtrzymanie: Secukinumab (150 mg) lub Secukinumab (300 mg)	Nie	Rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

Cosentyx® (sekukinumab) 300 mg w leczeniu ŁZS – analiza efektywności klinicznej

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wymiar na stronie rejestru	Status	Zidentyfikowane publikacje
NCT01752634	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center 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, ale 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, Gottlieb AB, Richards H, Pridop 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)01134-5. 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 fazy indukcyjnej Sekukinumab (300 mg)	Placebo -> Sekukinumab (150 mg lub 300 mg)	Nie	Trwa rekrutacja uczestników	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wymieniona stronie rejestru	Status	Zidentyfikowano publikacje
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	Secukinumab (150 mg) lub Secukinumab (300 mg)	Placebo Secukinumab (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	Secukinumab (150 mg) bez fazy indukcyjnej Secukinumab (150 mg) z fazą indukcyjną	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	Secukinumab (150 mg) lub Secukinumab (300 mg)	Placebo -> Secukinumab (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 AN457 in Patients With Psoriatic Arthritis	II	AN457 (sekukinumab w podaniu dożylnym)	Placebo (w podaniu dożylnym)	Tak	Badanie zakończone	Brak na stronie ClinicalTrials.gov

* badanie niewłączone do analizy ze względu na doczyłne podanie co najmniej 1 dawki sekukinumabu.

W celu zidentyfikowania badań, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w leczeniu łuszczykowego 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 225. 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 nie zakończone
2015-002394-38	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 nie zakończone
2012-004439-22	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	Badanie nie zakończone

EudraCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Status
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 dożylnie + podskórne	Placebo	Nie	Badanie zakończone
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 regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4)	III	Sekukinumab (150 mg)	Placebo	Nie	Badanie nie zakończone
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 nie zakończone
2015-000050-38	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in pre-filled 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 nie zakończone

Cosentyx® (sekukinumab) 300 mg w leczeniu ŁZS – analiza efektywności klinicznej

EudraCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Status
2008-002628-27	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/MedWatch

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:

- o krwiak w miejscu podania: 1,
- o infekcje i zarażenia pasożytnicze: 3,
- o spadek liczby płytek krwi: 1,
- o wzrost stężenia białka C-reaktywnego: 1,

- o bezsenność: 1,
- o 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 i stany w miejscu podania (111 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (107 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-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 226: Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaslepienie badaczy badanych	Zaslepienie ocen efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Łączne ryzyko błędu systematycznego
Sekukinumab vs placebo							
FUTURE 2 ¹	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Adalimumab vs placebo							
ADEPT ²	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie*	nieznane
CONTOUR ³ 2007	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
SPRINT-P1 ⁴	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Etanercept vs placebo							
Mease 2000 ⁵	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Mease 2004 ⁶	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie	niskie† † † † † † † † † †	wysokie
Infliximab vs placebo							
IMPACT ⁷	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.

Rządanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i badanych	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Łączne ryzyko błędu systematycznego
IMPACT-2	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Colinumab 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 – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zasłepienie badaczy i badanych
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako zasłepione, ale nieznana metoda zasłepienia – nieznane 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 nieznana metoda zasłepienia – nieznane 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

- o brak wyników dla jednego lub więcej punktów końcowych deklarowanych w projekcie badania – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanie ryzyko błędu
 - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Tabela 227 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Zasłepienie (randomizacji)	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zasłepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Salsalidum vs placebo						
FUTURE 2	1	1	1	1	1	5
Adalimumab vs placebo						
ADEPT	1	0	1	0	1	3
Genovese 2007	1	1	1	0	1	4
SPIRIT-P1	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 22B. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR.*

Pytanie	Odpowiedź				
	Unger asert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shurley 2016	Lubrano 2016
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenie wmi przeglądcie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje dotyczące wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Nie	Tak (przegląd stanowi aktualizację wytycznych EULAR z 2011 roku dotyczących leczenia ŁZS)	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? Przeszukane powinny 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 możliwe powinna zostać przedstawiona strategia</p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie

Pytanie	Odpowiedź				
	Ungpraser 2016	Rabiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
<p>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, jeżeli tak.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczona, że poszukiwano również tzw. "szarej literatury" lub literatury nieopublikowanej, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry 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 internetowej, poproszono również producenta leku o informacje uzupełniające)	Nie
	Nie (brak informacji na temat	Nie (brak informacji na temat	Nie (brak informacji na temat	Nie	Nie

Pytanie	Odpowiedź				
	Uniglasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubran 2016
<p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	opracowań wykluczonych)	opracowań wykluczonych)	opracowań wykluczonych)		
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych, powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje dotyczące innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny jakości, 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).</i></p>	Tak [jakość badań oceniono w skali jakości]	Tak [oceniono ryzyko popełnienia błędów systematycznego]	Tak [oceniono ryzyko popełnienia błędów systematycznego]	Nie	Nie
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi</i></p>	Tak [autorzy ocenili jakość włączonych badań w skali jakości jako wysoką/wszystkie]	Nie	Nie	Nie	Nie

Pytanie	Odpowiedź				
	Unger et al 2016	Rabiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
<p>negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>	<p>badania uzyskały 3 punkty (wszystki zadani)</p>				
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania meta-analizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy p. zglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu; tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji do publikacji (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 Hedgese-Orkena). <i>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 do publikacji, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak włączonych badaniach.</p>	Nie (opisano możliwy konflikt interesów, jednak	Nie (opisano możliwy konflikt interesów, jednak	Nie (opisano możliwy konflikt interesów, jednak	Nie można odpowiedzieć (autorzy zadeklarowali	Nie można odpowiedzieć (autorzy zadeklarowali

Pytanie	Odpowiedz				
	Uniglasert 2016	Ramiro 2016	Kingsley 2015	Shirley 2016	Lubrano 2016
Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.	nie podano źródeł finansowania]	nie podano źródeł finansowania]	nie podano źródeł finansowania]	brak finansowania]	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 229. Przyczyny nieukończenia badania (24-52. tydzień).

Analizowana grupa	Pacjenci oryginalnie przydzieleni do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 300 mg	Pacjenci przydzieleni do grupy placebo, których nie stwierdzono odpowiedzi w tygodniu 16 i którzy otrzymali aktywne leczenie od 16. tygodnia	Pacjenci przydzieleni do placebo, którzy mieli odpowiedź w tygodniu 16. i otrzymali aktywne leczenie od 24. tygodnia
	Sekukinumab 300 mg	Sekukinumab 300 mg	Sekukinumab 300 mg
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 24. tydzień (n)	97	28	7
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 52. tydzień (n)	92	24	7
Liczba pacjentów, którzy	5 (5,2)	4 (14,3)	0 (0)

* łącznie wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu (w tym również pacjenci przyjmujący sekukinumab w dawce 75 mg).

przerwali badanie pomiędzy 24. a 52. tygodniem (n; (%))			
Brak efektu terapeutycznego	2 (20,0)	2 (50,0)	2 (20,0)
Zdarzenia niepożądane	0	0	0
Decyzja lekarza	2 (40,0)	1 (25,0)	0
Decyzja pacjenta lub opiekuna	2 (20,0)	1 (25,0)	0
Niezgodność z leczeniem zalecanym w badaniu	2 (20,0)	0	0

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności sekukinumabu (52. tydzień) - patrz tabela poniżej. 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 300 mg). W przypadku pacjentów utraconych z obserwacji zakładano brak odpowiedzi (zmienne katgoryczne) lub średnią zmianę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (zmienne ciągłe).

Tabela 230. Sekukinumab - długoterminowa skuteczność.

Oceniany punkt końcowy	Sekukinumab 300 mg
Cała populacja leczona sekukinumab 300 mg	
ACR20 n/N (%)	64/100 (64,0)
ACR50 n/N (%)	44/100 (44,0)
ACR70 n/N (%)	24/100 (24,0)
PASI75 n/N (%)*	30/41 (73,2)
PASI90 n/N (%)*	23/41 (56,1)
Ustąpienie dactylitis n/N (%) (tzw. palce kielbaskowate)	32/46 (69,6)
Ustąpienie enthesitis n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgnistych)	30/56 (53,6)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,78 (0,12)
SF-36-PCS średnia (SE)	7,70 (0,78)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,56 (0,05)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa	
ACR20 n/N (%)	18/33 (45,5)
ACR50 n/N (%)	9/33 (27,3)
ACR70 n/N (%)	6/33 (18,2)
PASI75 n/N (%)*	7/11 (63,6)
PASI90 n/N (%)*	5/11 (45,5)
Ustąpienie dactylitis n/N (%) (tzw. palce kielbaskowate)	10/15 (66,7)
Ustąpienie enthesitis n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgnistych)	7/19 (36,8)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,56 (0,23)
SF-36-PCS średnia (SE)	7,34 (1,39)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,51 (0,10)

* punkty oceniane w grupie pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała.

Podsumowując, odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało 54% pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg pacjentów. 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 231. Sekukinumab - długoterminowe bezpieczeństwo (okres od początku badania do 52. tygodnia).

Zdarzenia niepożądane	Sekukinumab 300 mg N = 145* n (liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
Ogółem	13 (18,9)
Powazne	10 (6,4)
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych**	2 (2%)
Infekcje lub zakażenia	78 (78,2)
W szczególności najczęściej występujące zdarzenia niepożądane***	
Infekcje górnych dróg oddechowych	26 (17,9)
Zapalenie nosogardzieli	20 (13,5)
Diagnostyka	10 (6,3)
Ból głowy	9 (5,9)
Nudności	7 (4,5)
Zapalenie zatok	10 (6,5)
Reumatyczne artropatie	5 (3,1)
Zakażenie dróg moczowych	6 (3,8)
Krwimocz	2 (1,3)
Wymioty	3 (1,9)

* 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 (%); *** z zdarzenia występujące z następującą częstotliwością: co najmniej 5 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Aneks 14. Wyjściowe dane demograficzne, przyczyny nieukończenia, punkty końcowe i podsumowanie metodyki badań włączonych do przeglądu ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Tabela 232. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana	Wiek (średnia (SD))	Płeć (n (%))	Pacient, u którego łuszczycę rozpoznano na najmniej 3% powierzchni ciała			Wczesniejsze stosowanie TNF-alfa (n (%))	inne leki stosowane podczas badania (n (%))	
				%	PASI ≤ 10 (n (%))	PASI > 10 (n (%))			
Sekukinumab									
FIXTURE [®]	Sekukinumab 300 mg N=327	44,5 (13,2)	0:224 (68,5)	100%	0 (0)	327 (100)	23,9 (9,9)	12 (3,7)	0 (0)
	Placebo N=326	44,1 (12,6)	0:237 (72,7)	100%	0 (0)	326 (100)	24,1 (10,5)	21 (6,4)	0 (0)
	Złoty standard 50 mg N=326	43,8 (13,0)	0:232 (71,2)	100%	0 (0)	326 (100)	23,2 (9,8)	12 (3,7)	0 (0)
FIXTURE (go drugą z PAS) [®]	Sekukinumab 300 mg N=50	47,8 (15,3)	0:26 (52,0)	100%	0 (0)	50 (100)	25,8 (10,9)	11 (22,0)	0 (0)
	Placebo N=44	47,7 (11,6)	0:27 (61,4)	100%	0 (0)	44 (100)	23,7 (9,4)	9 (20,4)	0 (0)
	Złoty standard 50 mg N=49	46,4 (12,0)	0:25 (51,0)	100%	0 (0)	49 (100)	21,9 (7,5)	9 (18,2)	0 (0)
ERASURE [®]	Sekukinumab 300 mg N=245	44,9 (13,5)	0:16 (65,0)	100%	0 (0)	245 (100)	22,5 (9,2)	48 (19,6)	0 (0)
	Placebo N=248	45,4 (12,6)	0:172 (69,4)	100%	0 (0)	248 (100)	21,4 (9,1)	51 (20,6)	0 (0)
ERASURE (go drugą z PAS) [®]	Sekukinumab 300 mg N=57	46,1 (12,0)	0:33 (57,9)	100%	0 (0)	57 (100)	21,4 (8,6)	24 (42,1)	0 (0)
	Placebo N=68	48,4 (12,4)	0:43 (63,2)	100%	0 (0)	68 (100)	21,3 (10,1)	30 (44,1)	0 (0)
CLEAR [®]	Sekukinumab 300 mg N=337	45,2 (13,9)	0:221 (65,0)	100%	0 (0)	337 (100)	21,7 (9,5)	48 (14,2)	b.d. ^a

Badanie	Grupa badana	Wiek [średnia (SD)]	Płeć [n (%)]	Pacjenci, u których tłuszczycę zapowiadano na najmniej 3% powierzchni ciała			Wyjściowe wartości PASI [średnia (SD)]	Wymagające stosowania TNF-alfa [n (%)]	Inne leki stosowane pod- czas badania [n (%)]
				%	PASI ≤ 10 [n (%)]	PASI > 10 [n (%)]			
	Ustekinumab N=339	44,6 (13,67)	00:257 (74,3)	100%*	0 (0)*	339 (100)*	21,5 (8,1)	44 (13,0)	b.d.*
	Etanercept								
ERESTA	Etanercept 50 mg 1 x tydz./1 x tyg. N=371	46,9 (11,4)	00:229 (61,7)	100%*	b.d.*	b.d.*	19,0 (9,8), 16,3 (12,0-23,2)*	0 (0)*	b.d.*
	Etanercept 50 mg 2 x tydz./1 x tyg. N=377	46,1 (11,4)	00:241 (63,9)	100%*	b.d.*	b.d.*	19,8 (10,7), 16,8 (12,5-23,6)*	0 (0)*	b.d.*
PRISTINE	Etanercept 50 mg 1 x tydz./1 x tyg. N=137	43,9 (12,7)	00:101 (73,7)	100%*	0 (0)*	137 (100)*	20,9 (9,4)	0 (0)*	b.d.*
	Etanercept 50 mg 2 x tydz./1 x tyg. N=135	44,0 (12,7)	00:89 (65,4)	100%*	0 (0)*	136 (100)*	21,4 (9,4)	0 (0)*	b.d.*
	Inflixymab								
Toxil 2012	Badanie podwójnie zasklepione N=50	46,8 (12,4)	00:32 (64,0)	100%*	0 (0)*	50 (100)*	21,7 (12,8)	b.d.	0 (0,0)*
	Badanie otwarte N=64	47 (12,3)	00:41 (64,1)	100%*	0 (0)*	64 (100)*	25,9 (13,4)	b.d.	7 (0,0)*
	Łącznie N=114	46,5 (12,9)	00:73 (64,0)	100%*	0 (0)*	114 (100)*	29,0 (13,3)	b.d.	0 (0,0)*

^ do badania włączano pacjentów, którzy mieli tłuszczycę plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik PASI ≥ 12 i zajęcie powierzchni ciała [BSA] $\geq 10\%$) przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; * stosowanie leków, które mogły wpłynąć na efektywność terapii było zabronione (dotyczy leków biologicznych, LMPCh, innych systemowych leków na tłuszczycę, jak retinoidy czy fumarany, fotochemioterapii, fototerapii, leków miejscowych, szczepionek z żywym wirusami); ** na podstawie publikacji: Langley RC, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hanpele I, Nottter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERA SURE Study Group; FDX TURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):326-38; *** na podstawie publikacji: Gottlieb AB, Langley RC, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Mpyofu S. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. J Drugs Dermatol. 2015 Aug;14(8):821-33; * na podstawie publikacji Blauvelt A et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J AM ACAD DERMATOL 2016; Published online September 20, 2016; * pacjenci nie mogli jednocześnie stosować leków miejscowych; brak danych na temat możliwości jednoczesnego stosowania innych form terapii; † zajęcie co najmniej 10% powierzchni ciała jako kryterium włączenia; ‡ tłuszczycę w stopniu umiarkowanym do ciężkiego jako kryterium włączenia do badania; ‡ dodatkowo zareportowano

medianę i przedział międzykwartylowy w przypadku, gdy wystąpiła skośność rozkładu; ~ niedozwolone; + dozwolone wyłącznie: ≤ 20 mg/tydz. metotriksatu lub ≤ 50 mg/dzień acytretyny, o ile pacjent otrzymywał stabilną dawkę przez co najmniej 8 tyg. przed rozpoczęciem badania, oraz miejscowe kortykosteroidy o niskiej lub umiarkowanej sile działania; NLPZ były dozwolone, o ile dawka była stabilna od 14 dni przed rozpoczęciem badania przez cały okres jego trwania; † dane za publikacją: Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, Molta CT, Fuiman J, Pedersen R, Robertson D. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). J Dermatolog Treat. 2013 Jun;24(3):169-78; * pacjenci z PsA; † do pierwszej, podwójnie zaslepionej fazy badania włączano pacjentów, którzy mieli łuszczycę plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik PASI ≥ 12 i zajęcie powierzchni ciała [BSA] $\geq 10\%$) przez co najmniej 6 miesięcy.

Tabela 233. Przyczyny nieukończenia badania.

	Sekukinumab							Etanercept				Inflixymab			
	FIXTURE ^a			ERASURE ^a		CLEAR ^b		PRESTA		PRISTINE		Torii 2012			
	SEK		PLA	SEK		PLA	SEK	Ustekinumab	ETA 1: tydz./1 tyg	ETA 2: tydz./1 tyg	ETA 1: tydz./1 tyg	ETA 2: tydz./1 tyg	Torii 2010 ^{ccc}		Torii 2011
	SEK	PLA	ETA	SEK	PLA	SEK	Ustekinumab	ETA 1: tydz./1 tyg	ETA 2: tydz./1 tyg	ETA 1: tydz./1 tyg	ETA 2: tydz./1 tyg	IFX	PLA	IFX	
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	327 [†] 50 [†]	326 [†] 48 [†]	326 [†] 44 [†]	245 [†] 57 [†]	248 [†] 68 [†]	337 [†] 47 [†]	339 [†] 44 [†]	379 [†] 47 [†]	373 [†] 47 [†]	137 [†] 47 [†]	136 [†] 47 [†]	35 [†] 47 [†]	19 [†] 47 [†]	65 [†] 47 [†]	
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	327	326	326	245	248	335	336	379	373	137	136	35	19	69	
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	15 (4,6)	25 (7,7)	11 (6,4)	7 (2,8)	16 (6,4)	25 (7,5)	41 (12,2)	29 (7,7)	28 (7,5)	10 (7,3)	12 (8,8)	3 (8,6)	4 (21,0)	14	
Przyczyny nieukończenia badania [n (%)]#															

Brak efektu terapeutycznego	0 (0,0)	9 (36,0)	2 (9,5)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	4 (13,8)	6 (21,4)	1 (10,0)	1 (8,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (7,1)
Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	4 (16,0)	6 (14,6)	2 (6,9)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane	4 (26,7) 1 (2,0) [#]	2 (8,0) 0 (0,0) [#]	6 (28,6) 1 (2,3) [#]	3 (42,9) 1 (1,8) [#]	4 (25,0) 3 (4,4) [#]	7 (28,0)	8 (19,5)	14 [#] 4 (48,3)	10 (35,7)	3 (30,0)	6 (50,0)	1 [#] (33,3)	1 (25,0)	10 (71,4)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	1 (33,3)	10 (40,0)	1 (23,8)	1 (14,3)	3 (50,0)	10 (40,0) ^{**}	17 (41,5) ^{**}	5 (17,2)	7 (25,0)	5 (50,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	3 (75,0)	2 (14,3)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu [*]	3 (40,0)	2 (8,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (6,3)	3 (12,0)	4 (9,8)	4 (13,8)	3 (10,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	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)	2 (8,0)	1 (23,8)	1 (14,3) [#]	0 (0,0)	1 (4,0) [#]	4 (9,8) [#]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (16,7) [#]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)

przedstawione jako liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z danej przyczyny/liczba pacjentów, którzy przerwali badanie; * dotyczy subgrupy z PsA, wartości oznaczone gwiazdką odniesiono do liczby pacjentów z PsA z początku badania (dane z publikacji Gottlieb 2015); ^ ciężka; # dotyczy fazy indukcji; * subject/guardian decision; ¹ badanie zakończone przez sponsora: 1. brak zastosowania do zaleceń lekarza; 2. problemy techniczne: 1. * badanie zakończone przez sponsora; ** dotyczy fazy podwójnie zaślepionej (publikacja Torii 2010); *** badanie Torii 2011 nie było kontrolowane, podana wartość odnosi się do liczby uczestników badania.

Tabela 234. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.

Punkt końcowy	Sekukinumab			Etanercept		Inflixymab Torii 2012
	FIXTURE	ERASURE	CLEAR	PRESTA	PRISTINE	
• Odpowiedź ACR20				+		(w publikacji Torii 2010 i Torii 2011)
* Odpowiedź ACR50				+		(w publikacji Torii 2010 i Torii 2011)
• Odpowiedź ACR70						

Punkt końcowy	Sekukinumab			Etanercept		Inflixymal Torii 2012
	FIXTURE	ERASURE	CLEAR	PRESTIGE	PRISTINE	
Odpowiedź PsARC				+		(w publikacji Torii 2010 i Torii 2011)
Ocena dactylitis				+		
Ocena entezis				+		
Global assessment of psoriasis/PGA				++	+	+
Odpowiedź PASI50				+	+	+
Odpowiedź PASI75				+	+	+
Odpowiedź PASI90				+	+	+
Odpowiedź PASI100	(w publikacji Langley 2014)	(w publikacji Langley 2014)	+	+	+	+
HAQ/HAQ-DI SF-36						
DLQI	(w publikacji Langley 2014)	(w publikacji Langley 2014)	+	+	+	+
IGA	(w publikacji Langley 2014)	(w publikacji Langley 2014)	+	+	+	+
DAS28-CRP						
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	++	++	++	+	+	
Inne						(NAPSI, VAS, ocena błęd)

Tabela 235. Podsumowanie metodyki badań.

Badanie	Sekulinumab			Etanercept		Inflixymab Torii 2012
	PIXTURE	ERASURE	CLARIF	PRESTA	PRISTINE	
Opis badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo (aktywne badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo (aktywne badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane aktywne badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby.	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby, porównujące dwa schematy leczenia etanerceptem	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby, porównujące dwa schematy leczenia etanerceptem	Torii 2010: Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem godwójnej ślepej próby Torii 2011: Wieloośrodkowe, badanie nieskontrolowane
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Torii 2010: Równoległe Torii 2010: Równoległe kontrolowane
Liczba (lokalizacja) ośrodków	231 ośrodków	88 ośrodków	134 ośrodki	88 ośrodków (Europa, Ameryka Zachodnia i Azja)	12 ośrodków (Europa, Ameryka Zachodnia i Azja)	28 (Torii 2010) i 32 (Torii 2011) ośrodków w Japonii
Liczelnosc populacji (randomizowani/analiza ślepa/analiza bezp.)	1305/1305/1305	38/337/337	675/675/675	752/752/752	273/270/273	114/90/brak analizy
Czas obserwacji	12 tyg. (indukcja) 52 tyg. (cała analiza)	12 tyg. (indukcja) 52 tyg. (cała analiza)	16 tyg. (obserwacja godstarwowa) 52 tyg. (cała analiza)	12 tyg. (obserwacja godstarwowa) 12 tyg. (faza otwarta)	12 tyg. (obserwacja godstarwowa) 12 tyg. (faza otwarta)	14 tyg. (obserwacja godstarwowa) 52 tyg. (cała analiza)
Populacja	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego nieleczonymi standardowymi metodami leczenia (bezp.)	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego nieleczonymi standardowymi metodami leczenia (bezp.)	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego zdefiniowaną jako wynik PASI ≥ 12 , wynik IGA miod 2011 równy 3 lub 4 oraz $\geq 10\%$ zajętej powierzchni ciała	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI ≥ 2 ogólnociała i ≥ 2 bolesne stawy)	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik PASI ≥ 10 oraz $\geq 10\%$ zajętej powierzchni ciała)	Pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik PASI ≥ 12 oraz $\geq 10\%$ zajętej powierzchni ciała)
Porównywane interwencje	Sekulinumab w dawce 300 mg (N=527)/150 mg (N=527) w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie	Sekulinumab w dawce 300 mg (N=245)/150 mg (N=245) w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie	Sekulinumab 300 mg (N=337) w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie do 48. tyg. ustalniamab 45/90 mg ⁶	Etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu (n=379) etanercept 50 mg 1 raz w tygodniu (n=373)	Etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu (n=137) etanercept 50 mg 1 raz w tygodniu (n=133)	Inflixymab 5 mg/kg m.c. w tyg. 0, 2, 4, 6, a następnie co 8 tyg. od 14 do 52. tyg. (N=146)

Badanie	Sekukinumab			Placebo		Indeksymab
	FIXTURE	ERASURE	CLEAR	PRESTIA	PRISTINE	
	glucoco (N=328) stanocegt (N=328) w dawce 50 mg 2 x tydz. do tyg. 12, a następnie raz w tyg. do tyg. 51.	glucoco (N=248)	(N=339) na wejściu (w tyg. 4, globań co 12 tygodni od 16. do 40. tyg			glucoco (N=115)
Szczerdowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, Novartis Pharmaceuticals	Opisany, Novartis Pharmaceuticals	Opisany, Novartis Pharma AG	Opisany, Wyeth Research (obecnie Pfizer)	Opisany, Pfizer	Opisany, Mitsubishi Tanabe Pharma
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności (bezpieczeństwa): full analysis set	Tak (modified ITT) Analiza skuteczności (bezpieczeństwa): wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności	Tak (modified ITT) Analiza skuteczności (bezpieczeństwa): wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności	Tak Analiza skuteczności: wszyscy pacjent, dla których dostępne były dane Analiza bezpieczeństwa: brak analizy bezpieczeństwa
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż glucoco	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż glucoco	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż ustekinumabu	H: nieznana	H: nieznana	H: superiority Wyższa skuteczność inkszymabu niż glucoco

* dawka zależna od masy ciała – 45 mg w przypadku pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg na wejściu do badania; 90 mg w przypadku pacjentów z wyjściową masą ciała > 100 kg; randomizacja była stratyfikowana ze względu na masę ciała (≤ 100 kg i > 100 kg).

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	22
Tabela 2. Włączone opracowania wtórne.....	35
Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	56
Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	57
Tabela 5. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	57
Tabela 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	58
Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	58
Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	58
Tabela 9. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	59
Tabela 10. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	59
Tabela 11. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kielbaskowatych) – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	60
Tabela 12. Zmiana wyniku <i>dactylitis</i> (tzw. palce kielbaskowate) w 16. tygodniu leczenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	60
Tabela 13. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>enchesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniastych) – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	60
Tabela 14. Zmiana wyniku <i>enchesitis</i> (zapalenie przyczepów ścięgniastych) w 16. tygodniu leczenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	61
Tabela 15. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	61
Tabela 16. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	62
Tabela 17. Zmiana wyniku SF-36-PCS w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	62
Tabela 18. Zmiana wyniku SF-36-MCS w 24. tygodniu leczenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	63
Tabela 19. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji.....	63
Tabela 20. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	64
Tabela 21. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	64
Tabela 22. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	65

Tabela 23. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	65
Tabela 24. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	66
Tabela 25. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, u których stwierdzono ustąpienie <i>dactylitis</i> (tzw. palców kiełbaskowatych) – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	66
Tabela 26. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, u których stwierdzono ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgniowych) – sekukinumab 300 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	66
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	68
Tabela 28. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	68
Tabela 29. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	68
Tabela 30. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	69
Tabela 31. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab 300 mg vs placebo.....	69
Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	72
Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	73
Tabela 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	74
Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	75
Tabela 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	76
Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	77
Tabela 38. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	77
Tabela 39. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	78
Tabela 40. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenie przyczepów ścięgniowych) – adalimumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	79
Tabela 41. Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenie przyczepów ścięgniowych) w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	80
Tabela 42. Zmiana wyniku DAS28-CRP – adalimumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	80
Tabela 43. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	80
Tabela 44. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	81
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.....	83
Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 47. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.....	85

Tabela 48. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	86
Tabela 49. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.....	87
Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	92
Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	93
Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	93
Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	94
Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 56. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	96
Tabela 57. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept vs placebo.....	96
Tabela 58. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – etanercept vs placebo.....	96
Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.....	97
Tabela 60. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo.....	98
Tabela 61. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.....	99
Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 12. tydzień – infliksymab vs placebo.....	102
Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	103
Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	104
Tabela 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	105
Tabela 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	105
Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	105
Tabela 68. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	106
Tabela 69. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	106
Tabela 70. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	107
Tabela 71. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	107
Tabela 72. Zdarzenia niepożądane ogółem – infliksymab vs placebo.....	108
Tabela 73. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.....	108
Tabela 74. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo.....	109
Tabela 75. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.....	110

Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	113
Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	113
Tabela 82. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	114
Tabela 83. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	114
Tabela 84. Zmiana wyniku DAS28-CRP – golimumab 50 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	114
Tabela 85. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	115
Tabela 86. Zmiana wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	115
Tabela 87. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.....	116
Tabela 88. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.....	116
Tabela 89. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.....	117
Tabela 90. Infekcje lub zakażenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	117
Tabela 91. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	118
Tabela 92. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	120
Tabela 93. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	120
Tabela 94. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	121
Tabela 95. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	121
Tabela 96. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	122
Tabela 97. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	122
Tabela 98. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	123
Tabela 99. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	123

Tabela 100. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	124
Tabela 101. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	124
Tabela 102. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	125
Tabela 103. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	125
Tabela 104. Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	126
Tabela 105. Ustąpienie <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	126
Tabela 106. Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> (zapalenia przyczepów ścięgnistych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	127
Tabela 107. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	127
Tabela 108. Zmiana wyniku SF-36-PCS – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	128
Tabela 109. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	128
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	130
Tabela 111. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	130
Tabela 112. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	131
Tabela 113. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	131
Tabela 114. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	132
Tabela 115. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	132
Tabela 116. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	133
Tabela 117. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	133
Tabela 118. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	134
Tabela 119. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	134
Tabela 120. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	136
Tabela 121. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	136
Tabela 122. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	137

Tabela 123. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	137
Tabela 124. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	138
Tabela 125. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	139
Tabela 126. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	139
Tabela 127. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	140
Tabela 128. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	141
Tabela 129. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	141
Tabela 130. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie.....	142
Tabela 131. Zmiana wyniku SF-36-PCS – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie.....	142
Tabela 132. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	144
Tabela 133. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	144
Tabela 134. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	144
Tabela 135. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	145
Tabela 136. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	145
Tabela 137. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	146
Tabela 138. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	148
Tabela 139. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	148
Tabela 140. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	149
Tabela 141. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	149
Tabela 142. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	150
Tabela 143. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	150
Tabela 144. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	151
Tabela 145. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	151

Tabela 146. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	152
Tabela 147. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	152
Tabela 148. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	153
Tabela 149. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	153
Tabela 150. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	154
Tabela 151. Zmiana wyniku SF-36-PCS – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	154
Tabela 152. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	156
Tabela 153. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	156
Tabela 154. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	156
Tabela 155. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	157
Tabela 156. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	157
Tabela 157. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	157
Tabela 158. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	158
Tabela 159. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	158
Tabela 160. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	160
Tabela 161. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	160
Tabela 162. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	161
Tabela 163. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	162
Tabela 164. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	162
Tabela 165. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	163
Tabela 166. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	163
Tabela 167. Odpowiedź PsARC – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	164
Tabela 168. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	165

Tabela 169. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	165
Tabela 170. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	166
Tabela 171. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	166
Tabela 172. Zmiana wyniku HAQ-DI – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	167
Tabela 173. Zmiana wyniku SF-36-PCS – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	167
Tabela 174. Zmiana wyniku DAS28-CRP – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	168
Tabela 175. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	169
Tabela 176. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	169
Tabela 177. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	170
Tabela 178. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	170
Tabela 179. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	171
Tabela 180. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	171
Tabela 181. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	171
Tabela 182. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	172
Tabela 183. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans.....	172
Tabela 184. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka.....	173
Tabela 185. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym dotyczącym leczenia pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.....	175
Tabela 186. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 02.08.2016.....	177
Tabela 187. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 02.08.2016.....	178
Tabela 188. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 02.08.2016.....	179
Tabela 189. Prace wykluczone z analizy badań w przeglądzie ukierunkowanym na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.....	184
Tabela 190. Wyniki dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 12./16. tygodniu.....	194

Tabela 191. Wyniki dla pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną tłuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 24. tygodniu.....	195
Tabela 192. Wyniki dla pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną tłuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 52./62. tygodniu.....	196
Tabela 193. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – dychotomiczne punkty końcowe.....	201
Tabela 194. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – punkty końcowe ciągłe.....	202
Tabela 195. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	204
Tabela 196. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	204
Tabela 197. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – punkty końcowe ciągłe.....	205
Tabela 198. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	206
Tabela 199. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	207
Tabela 200. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – punkty końcowe ciągłe.....	207
Tabela 201. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	208
Tabela 202. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	209
Tabela 203. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – punkty końcowe ciągłe.....	210
Tabela 204. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	210
Tabela 205. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – punkty końcowe dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	211
Tabela 206. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – punkty końcowe ciągłe.....	212
Tabela 207. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs placebo.....	212
Tabela 208. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: iloraz szans.....	214
Tabela 209. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	215
Tabela 210. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: iloraz szans.....	216
Tabela 211. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: różnica ryzyka.....	216
Tabela 212. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: iloraz szans.....	217
Tabela 213. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: różnica ryzyka.....	218

Tabela 214. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: iloraz szans.....	218
Tabela 215. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	219
Tabela 216. Strategia przeszukiwania bazy <i>Medline</i> (poprzez <i>PubMed</i>) – data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	235
Tabela 217. Strategia przeszukiwania bazy <i>Cochrane Library</i> – data przeszukiwania: 17.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	236
Tabela 218. Strategia przeszukiwania bazy <i>EMBASE</i> – data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	237
Tabela 219. Strategia przeszukiwania bazy <i>Medline</i> (poprzez <i>PubMed</i>) – data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	237
Tabela 220. Strategia przeszukiwania bazy <i>Cochrane Library</i> – data przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	238
Tabela 221. Strategia przeszukiwania bazy <i>EMBASE</i> – data ostatniego przeszukiwania: 18.05.2016. Ostatnia aktualizacja: 01.09.2016.....	238
Tabela 222. Prace wykluczone z analizy badań pierwotnych.....	245
Tabela 223. Prace wykluczone z analizy badań wtórnych.....	248
Tabela 224. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health na stronie ClinicalTrials.gov	271
Tabela 225. Randomizowane badania kliniczne dotyczące sekukinumabu, zidentyfikowane w rejestrze badań klinicznych EU Clinical Trials Register na stronie https://www.clinicaltrialsregister.eu	275
Tabela 226. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane.....	280
Tabela 227. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.....	282
Tabela 228. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR.*.....	283
Tabela 229. Przyczyny nieukończenia badania (24.-52. tydzień).....	288
Tabela 230. Sekukinumab – długoterminowa skuteczność.....	289
Tabela 231. Sekukinumab – długoterminowe bezpieczeństwo (okres od początku badania do 52. tygodnia).....	290
Tabela 232. Wyjściowe dane demograficzne.....	291
Tabela 233. Przyczyny nieukończenia badania.....	293
Tabela 234. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	294
Tabela 235. Podsumowanie metodyki badań.....	296

Spis rysunków

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.....	32
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.....	33
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	72
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	72
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	73
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	73
Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	74
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	74
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	75
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	75
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	76
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	76
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	77
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	78
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	78
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	79
Rysunek 17. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	81
Rysunek 18. Zmiana wyniku SF-36 PCS w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	81
Rysunek 19. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	83
Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	83
Rysunek 21. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	84
Rysunek 22. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	84

Rysunek 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	85
Rysunek 24. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	85
Rysunek 25. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	86
Rysunek 26. Infekcje lub zakażenia – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	86
Rysunek 27. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	88
Rysunek 28. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	89
Rysunek 29. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	89
Rysunek 30. Zapalenie nosogardzieli – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	89
Rysunek 31. Biegunka – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	89
Rysunek 32. Biegunka – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	90
Rysunek 33. Ból głowy – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	90
Rysunek 34. Ból głowy – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	90
Rysunek 35. Łuszczycowe artropatie – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	90
Rysunek 36. Łuszczycowe artropatie – adalimumab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	91
Rysunek 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	92
Rysunek 38. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	93
Rysunek 39. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	94
Rysunek 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	94
Rysunek 41. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	98
Rysunek 42. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	98
Rysunek 43. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	99
Rysunek 44. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	100
Rysunek 45. Ból głowy – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	100
Rysunek 46. Ból głowy – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	100

Rysunek 47. Zapalenie zatok – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	100
Rysunek 48. Zapalenie zatok – etanercept vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	101
Rysunek 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 12. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	102
Rysunek 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 12. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	103
Rysunek 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	104
Rysunek 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 12.-6. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	104
Rysunek 53. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: iloraz szans.....	109
Rysunek 54. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza, miara efektu: różnica ryzyka.....	109
Rysunek 55. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania ukierunkowanego na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.....	181

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/portal/upload/docs/evamed/CT-14978_COSENTYX_RP_PIC_EL_Avis2_CT14978.pdf [Dostęp 15.07.16]
Analiza NHSC	Wyniki analizy NHSC: http://www.hsri.cnihr.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 łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.11.2016
AWA Cosentyx łuszczycyca	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.7.2016
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cosentyx http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/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, Bluveit A, Myofosu S, Martin R, Papavassilis 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 Suppl:136.
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.

