



IGNORANTIA NOCET

# Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:  
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 08.06.2021 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 08.06.2021 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.24.2021.AZ.9. Pierwotnie analiza została zakończona 12.04.2021 r. W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis przeglądu systematycznego;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>23</b>
3.1. Źródła danych .....	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania .....	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.6. Badania włączone .....	30
3.6.1. Opracowania wtórne .....	31
3.6.2. Badania pierwotne .....	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	39
3.7. Ekstrakcja danych.....	40
3.8. Ocena jakości informacji .....	40
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	46
<b>4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA) .....</b>	<b>49</b>
4.1. Źródła danych .....	50
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	50

4.3. Ocena jakości badań.....	50
4.4. Strategia wyszukiwania .....	51
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52
4.6. Badania włączone .....	54
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA .....	57
4.6.2. Punkty końcowe .....	91
4.6.3. Ocena jakości informacji .....	111
4.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	114
4.8. Ekstrakcja danych .....	116
<b>5. Ocena skuteczności UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA ....</b>	<b>118</b>
5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej .....	118
5.1.1. Odpowiedź ACR.....	119
5.1.2. Odpowiedź PASI .....	126
5.1.3. HAQ-DI .....	132
5.1.4. SF-36 .....	133
5.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	134
5.2. Wyniki NMA .....	134
5.2.1. Analiza podstawowa.....	134
<b>6. Ocena skuteczności UPA względem PLC i ADA na podstawie badania <i>SELECT-PsA 1</i> .....</b>	<b>142</b>
6.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR.....	142
6.2. Minimalna aktywność choroby (MDA) .....	148

6.3.	Ocena w skali PASI.....	149
6.4.	Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie wskaźnika LEI	151
6.5.	Ustąpienie zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI.....	152
6.6.	Ocena w skali sIGA.....	154
6.7.	Jakość życia.....	155
6.8.	Nasilenie bólu według oceny chorego .....	158
6.9.	Nasilenie zmęczenia .....	159
6.10.	Ocena objawów łuszczycy.....	160
6.11.	Progresja radiologiczna.....	161
<b>7.</b>	<b>Ocena skuteczności UPA względem PLC na podstawie badania <i>SELECT-PsA 2</i></b>	<b>164</b>
7.1.	Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....	165
7.2.	Minimalna aktywność choroby (MDA) .....	167
7.3.	Ocena w skali PASI.....	167
7.4.	Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie wskaźnika LEI	169
7.5.	Ustąpienie zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI.....	169
7.6.	Ocena w skali sIGA.....	170
7.7.	Jakość życia.....	171
7.8.	Nasilenie zmęczenia .....	172
7.9.	Ocena objawów łuszczycy.....	172
<b>8.</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC i ADA na podstawie badania <i>SELECT-PsA 1</i></b>	<b>174</b>
8.1.	Zgony.....	175

8.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	176
8.3.	Zdarzenia niepożądane.....	177
<b>9.</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC na podstawie badania <i>SELECT-PsA 2</i> .....</b>	<b>183</b>
9.1.	Zgony.....	183
9.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	183
9.3.	Zdarzenia niepożądane.....	184
<b>10.</b>	<b>Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL ....</b>	<b>187</b>
10.1.	Zestawienie wyników z badań włączonych do analizy .....	218
10.1.1.	Zgony .....	219
10.1.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	222
10.1.3.	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	225
<b>11.</b>	<b>Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>228</b>
<b>12.</b>	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>229</b>
12.1.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	229
12.2.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	238
12.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	242
12.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	244
<b>13.</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>246</b>
13.1.	Porównanie bezpośrednie .....	246
13.2.	NMA.....	247
<b>14.</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>249</b>

14.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA .....	249
14.2. Porównanie UPA względem PLC .....	250
14.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA .....	253
14.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń .....	253
14.5. Wnioski .....	254
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>255</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>262</b>
16.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	262
16.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie .....	263
16.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA.....	263
16.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych – porównanie bezpośrednie .....	265
16.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	267
16.5.1. <i>SELECT-PsA 1</i> .....	267
16.5.2. <i>SELECT-PsA 2</i> .....	273
16.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie .....	279
16.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie pośrednie .....	281
16.8. Skale oceny jakości badań.....	290
16.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	297
16.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	298
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>300</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>308</b>

---

**19. Bibliografia.....309**



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii
anty-CCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies</i> – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność choroby w ZZSK
b/d	brak danych
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	kinaza fosfokreatynowa
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>Every Other Week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwrreumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – ocena dot. zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – Grupa ds. Badań i Oceny Łuszczycy i ŁZS
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity CRP</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne
HSTCL	ang. <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymbab
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IKS	iksekizumab
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
JAK	kinaza janusowa
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LD	ang. <i>loading dose</i> – dawka nasycająca
LDI	ang. <i>Dactylitis Index</i> – wskaźnik zapalenia palców
LDL	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
LEF	leflunomid
LEI	ang. <i>leeds enthesitis index</i> – wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniętych
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby

Skrót	Rozwinięcie
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiac events</i> – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe
mc.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MCS	ang. <i>mental component scale</i> – podskala oceny psychicznej kwestionariusza SF-36
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDA	ang. <i>minimal disease activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry nie będący czerniakiem
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala Newcastle-Ottawa
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – Skala Numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PCS	ang. <i>physical component scale</i> – podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPD	oczyszczone pochodne białek
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu
Q2W	ang. <i>Every 2 Weeks</i> – co drugi tydzień
Q4W	ang. <i>Every 4 Weeks</i> – co 4 tygodnie
Q.D.	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RNA	kwasy rybonukleinowe
RR	ang. <i>risk ratio</i> – współczynnik ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
RTG	zdjęcie rentgenowskie
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SAPS	ang. <i>Self-Assessment of Psoriasis Symptoms</i> – skala samooceny objawów łuszczycy
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEA	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
sIGA	ang. <i>Static Investigator Global Assessment of Psoriasis</i>
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	sulfasalazyna
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacetytib
UPA	upadacytytib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVA	ang. <i>ultrafiolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B

Skrót	Rozwinięcie
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

POPULACJA

Upadacytynib jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającymi zapisami *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,
- z aktywną i ciężką postacią choroby,
- z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W przebiegu choroby występują też skórne zmiany łuszczycowe, które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie znużenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej.

	<p>INTERWENCJA</p>	<p>Upadacytynib (UPA) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Rinvoq™</i>.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Aktywacja szlaków JAK (kinaza Janus) inicjuje ekspresję cytokin, chemokin i innych cząsteczek, które ułatwiają transport leukocytów i proliferację komórek, co przyczynia się do zaburzeń zapalnych i autoimmunologicznych. Upadacytynib to selektywny inhibitor JAK1.</p>
	<p>KOMPARATOR</p>	<p>W niniejszej analizie komparatorami dla upadacytynibu w leczeniu ŁZS są finansowane w ramach <i>Programu lekowego B.35</i> następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab;</li> <li>• certolizumab pegol;</li> <li>• etanercept;</li> <li>• golimumab;</li> <li>• infliksymab;</li> <li>• iksekizumab;</li> <li>• sekukinumab;</li> <li>• tofacytynib.</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> poszczególnych leków.</p>
	<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach Analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>• ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>• nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>• nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>

	<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>1</sup>).</li> <li>• Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne<sup>2</sup>.</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>
	<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających kryterium populacji i interwencji.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące UPA z jednym z komparatorów – ADA, dlatego zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa). Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki badania <i>SELECT-PaA 1</i> (chorzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia co najmniej jednym niebiologicznym LMPCh), w którym chorzy przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę, adalimumab lub placebo oraz <i>SELECT-PsA 2</i> (chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia co najmniej jednym biologicznym LMPCh), w którym chorzy przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub placebo.</p> <p>Do analizy włączono łącznie 22 randomizowane badania kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla upadacytynibu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>SELECT-PsA 1</i> [publikacja <i>ab. konf McInnes 2020</i>]</li> <li>• badanie <i>SELECT-PsA 2</i> [publikacja <i>Mease 2020</i>]</li> </ul> </li> <li>• dla adalimumabu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>ADEPT</i> [publikacja <i>Mease 2005</i>]</li> <li>• badanie <i>Genovese 2007</i></li> </ul> </li> <li>• dla certolizumabu pegol:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>RAPID-PsA</i> [publikacja <i>Mease 2014</i>]</li> </ul> </li> <li>• dla etanerceptu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Mease 2000</i></li> <li>• badanie <i>Mease 2004a</i></li> <li>• badanie <i>Mease 2010</i></li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

<sup>2</sup> Dotyczy przeglądu baz danych do porównania bezpośredniego



BADANIA

- dla golimumabu:
  - badanie *GO-REVEAL* [publikacja *Kavanaugh 2009*]
- dla infliksymabu:
  - badanie *IMPACT* [publikacja *Antoni 2005a*]
  - badanie *IMPACT 2* [publikacja *Antoni 2005b*]
- dla iksekizumabu:
  - badanie *SPIRIT-H2H* [publikacja *Mease 2020c*, publikacja *Smolen 2020b*]
  - badanie *SPIRIT-P1* [publikacja *Mease 2017b*]
  - badanie *SPIRIT-P2* [publikacja *Nash 2017*]
- dla sekukinumabu:
  - badanie *EXCEED* [publikacja *McInnes 2020*]
  - badanie *FUTURE 2* [publikacja *McInnes 2015*]
  - badanie *FUTURE 3* [publikacja *Nash 2018c*]
  - badanie *FUTURE 4* [publikacja *Kivitz 2019*]
  - badanie *FUTURE 5* [publikacja *Mease 2018*]
  - badanie *MAXIMIZE* [publikacja *Baraliakos 2020*]
- dla tofacytynibu:
  - badanie *OPAL Beyond* [publikacja *Gladman 2017*]
  - badanie *OPAL Boarden* [publikacja *Mease 2017a*]

#### Ocena skuteczności UPA vs PLC

Wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ACR, PASI, osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej.

#### Ocena skuteczności UPA vs ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* oceniano również skuteczność upadacytynibu 15 mg względem ADA. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tyg. leczenia zanotowano u 303 (70,6%) z 429 chorych, z kolei w grupie chorych stosujących ADA 40 mg odpowiedź wykazano u 279 (65,0%) z 429 chorych. Przewaga UPA w porównaniu do ADA nie była istotna statystycznie. W 24 tyg. leczenia zanotowano również wyższy odsetek osiągnięcia odpowiedzi ACR20 wśród chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do ADA 40 mg. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej również w przypadku odpowiedzi ACR50 w 24 tyg. leczenia oraz zmiany wyników w kwestionariuszu HAQ-DI zarówno w 12. i 24. tyg. leczenia. Wyniki te dodatkowo odzwierciedlają skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

#### Ocena skuteczności UPA vs leki biologiczne

W analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs SEK, ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF w leczeniu ŁZS u dorosłych na podstawie NMA. Wyniki NMA wskazują na [REDAKTOWANE] UPA a wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz punktów końcowych dotyczących jakości życia HAQ-DI oraz SF-36. Wyniki NMA potwierdzają zatem skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

#### Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia zostały odnotowane u 3,3% chorych stosujących upadacytynib, 3,7% chorych stosujących ADA oraz 3,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku porównania UPA vs ADA najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w obu grupach), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 4% chorych w grupie PLC) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 1,4% chorych w grupie PLC). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych, zaburzeń czynności wątroby oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku porównania najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w grupie UPA 15 mg vs 34% chorych w grupie ADA 40 mg), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 16% chorych w grupie ADA 40 mg). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla zaburzeń czynności wątroby.

W badaniu *SELECT-PsA 2* zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia zostały odnotowane u 5,7% chorych stosujących upadacytynib oraz 1,9% chorych otrzymujących placebo. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 33% chorych w grupie UPA oraz ok. 34% w grupie PLC). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

#### Ocena bezpieczeństwa UPA vs ADA

W przypadku porównania bezpieczeństwa UPA vs ADA (badanie *SELECT-PsA 1*) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w obu grupach), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 4% chorych w grupie PLC) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 1,4% chorych w grupie PLC). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych, zaburzeń czynności wątroby oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku porównania najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w grupie UPA 15 mg vs 34% chorych w grupie ADA 40 mg), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 16% chorych w grupie ADA 40 mg) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg względem ok. 6% chorych w grupie ADA 40 mg). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla zaburzeń czynności wątroby.

#### Ocena bezpieczeństwa UPA vs leki biologiczne

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytynib) przeprowadzone na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Stosowanie upadacytynibu, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego,

	<p>zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, zakrzepicę, perforację przewodu pokarmowego oraz nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.</p> <p>Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ należały bardzo często: zakażenia górnych dróg oddechowych, często: zapalenie oskrzeli, półpasiec opryszczka, neutropenia, hipercholesterolemia, kaszel, nudności, trądzik, gorączka, zwiększona aktywność CPK (kinaza fosfokreatynowa) we krwi, zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), zwiększenie masy ciała.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p><b>Produkt leczniczy Rinvoq™ wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej i w leczeniu populacji chorych na ŁZS może stanowić na nią odpowiedź. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.</b></p>

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

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

- porównanie refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/ równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

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

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

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa upadacytynibu (UPA) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>3</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5

### 3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

W załączniku 16.8 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej Rinvoq™ (upadacytytib). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się

---

<sup>3</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek



do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla upadacytynibu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

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

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym

komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.2. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.4.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.	Nie zgodna z kryteriami włączenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.35</i>.</p> <p>Do programu B.35 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby;</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p><u>Upadacytytib (UPA)</u></p> <p>Zganie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Rinvoq™</i>) zalecana dawka upadacytytibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.35</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>adalimumab</b> – 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>• <b>certolizumab pegol</b> – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie;</li> <li>• <b>etanercept</b> – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu;</li> <li>• <b>golimumab</b> – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach;</li> <li>• <b>infliksymab</b> – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni;</li> <li>• <b>iksekizumab</b> – 160 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</li> <li>• <b>sekukinumab</b> – zalecana dawka wynosi 300 mg</li> </ul>	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U pozostałych chorych zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tofacytynib</b> - 5 mg podawane dwa razy na dobę.</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z każdym ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
<p><b>Punkty końcowe</b></p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>• ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>• nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>• nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul> <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji 12-16 tygodni. Okresy te odpowiadają indukcji odpowiedzi na leczenie określonej w Programie lekowym B.35 i odpowiednich ChPL dla poszczególnych leków.</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</p>
<p><b>Metodyka</b></p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>4</sup> ).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. <b>Komentarz:</b> abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla kluczowych punktów końcowych.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Komparator</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>• ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>• nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>• nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
<b>Metodyka</b>	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 948 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 51 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 74 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

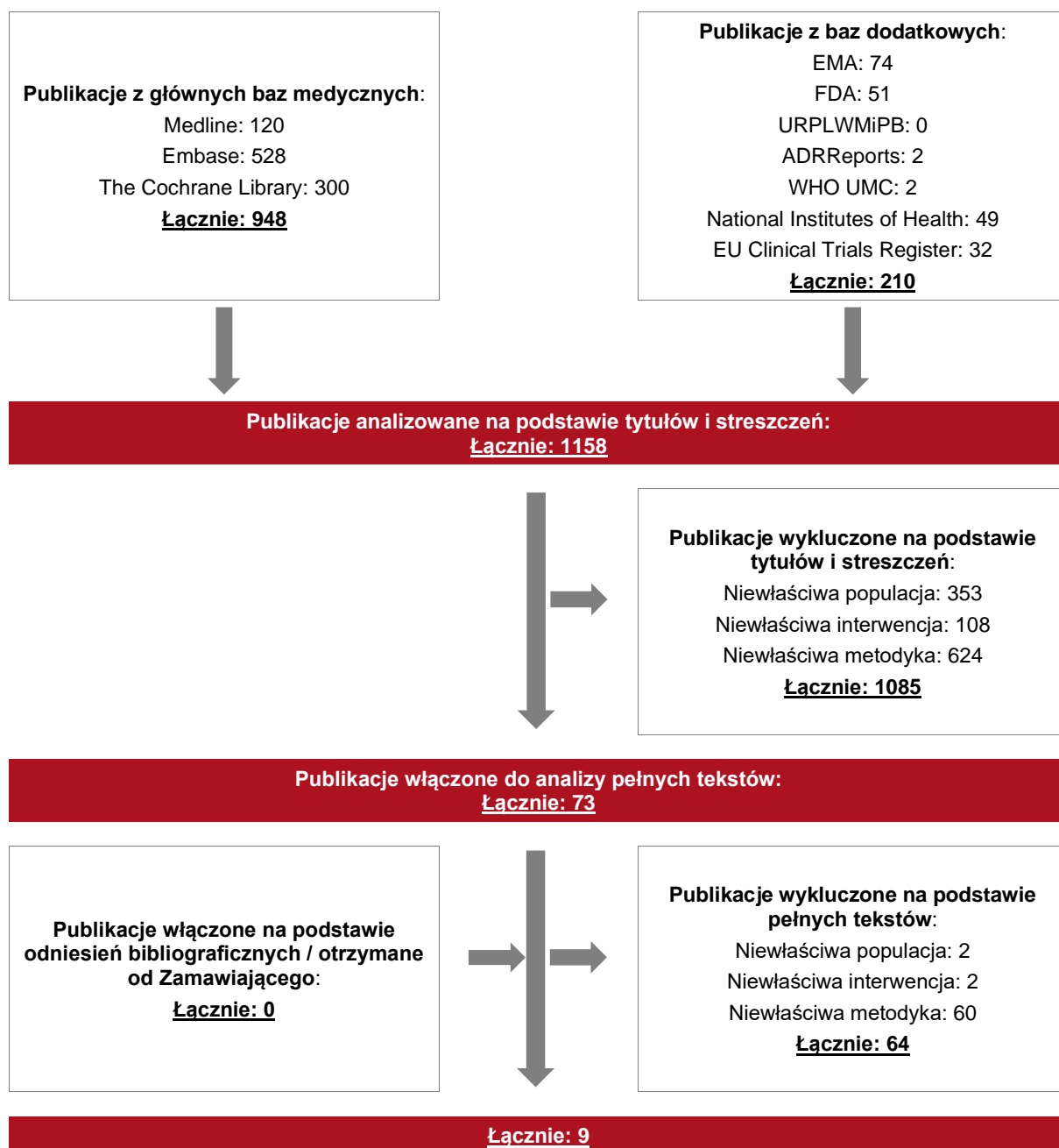
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.6.

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



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5. (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono dwa badania pierwotne *SELECT-PsA 1* (publikacja *McInnes 2020*) oraz *SELECT-PsA 2* (publikacja *Mease 2020*).

Badanie *SELECT-PsA 1* to 24-tygodniowe badanie prowadzone u 1705 chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym niebiologicznym LMPCh lub nie tolerowali takiego leczenia. Początkowo 1393 (82%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh, 1084 (64%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 311 (18%) chorych stosowano monoterapię. Chorzy przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub adalimumab lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 1* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 5 lat.

Badanie *SELECT-PsA 2* to 24-tygodniowe badanie prowadzone u 642 chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden biologiczny LMPCh. Początkowo 296 (46%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh, 222 (35%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 345 (54%) chorych stosowano monoterapię. Chorzy przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 2* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 3 lat.

W raporcie uwzględniono dodatkowe dane dla powyższych badań przedstawione w dokumencie EMA 2021.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 16.5.



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	RCT, podwójnie zaślepione; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	24 tyg.	Chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden nie biologiczny LMPCh.	Grupa badana: UPA 15 mg QD N = 429 UPA 30 mg QD N = 423 Grupa kontrolna: ADA 40 mg EOW N = 429 PLC N = 423	UPA p.o. 15 mg raz dziennie; UPA p.o. 30 mg raz dziennie	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.; PLC
						<b>Uwagi:</b> Na etapie wyjściowym 1393 (82%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden nie biologiczny LMPCh, 1084 (64%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 311 (18%) chorych stosowano monoterapię	
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	RCT, podwójnie zaślepione; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	24 tyg.	Chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden biologiczny LMPCh.	Grupa badana: UPA 15 mg QD N = 211 UPA 30 mg QD N = 218 Grupa kontrolna: PLC N = 212	UPA p.o. 15 mg raz dziennie; UPA p.o. 30 mg raz dziennie	PLC
						<b>Uwagi:</b> Na etapie wyjściowym 296 (46%) chorych przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden nie biologiczny LMPCh, 222 (35%) chorych przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 345 (54%) chorych stosowano monoterapię.	

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [*Jani 2005, Jani 2004*]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Odpowiedź ACR20	<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)  <i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)	<p style="text-align: center;"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>ACR20/ACR50/ACR70 określano na podstawie <math>\geq 20\%/50\%/70\%</math> poprawie TJC i SJC oraz <math>\geq 3</math> z 5 miar (ocean bólu wg chorego (NRS), oceny aktywności choroby wg chorego i lekarza (NRS), wyniku HAQ -DI lub hs-CRP).</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w tygodniu 12. był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR50/70 w tygodniu 12. i ACR20 w tygodniu 2. był dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia</p>	<p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p> <p>Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Odpowiedź ACR50				
Odpowiedź ACR70				
PASI 75	<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)  <i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)	<p style="text-align: center;"><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>PASI jest miarą ciężkości łuszczycy w 4 lokalizacjach anatomicznych (głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne) ocenianych pod kątem rumienia, stwardnienia i złuszczenia w 5-stopniowej skali. Na podstawie rozległości zmian chorobowych w danym miejscu anatomicznym, obszarowi dotkniętemu chorobie przypisuje się wartość liczbową.</p> <p>Zazwyczaj wyniki <math>\leq 3</math> reprezentują łagodną chorobę, wyniki 3-15 reprezentują umiarkowaną chorobę, wyniki <math>&gt;15</math> są uważane za związane z ciężką chorobą.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 1</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75, był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby, a tym samym mniejszą skuteczność leczenia.</p>	<p>Redukcja wskaźnika PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75- procentowej poprawy PASI względem wyniku początkowego [CADTH 2018]. Wynik w skali PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii</p>
PASI 90				
PASI 100				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Oceniani w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75 był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie, oceniani u chorych z łuszczycą BSA <math>\geq 3\%</math> na początku badania.</p> <p>Oceniani w 16 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 90/100 był eksploracyjnym punktem końcowym badania.</p>		<p>analitików, punkt ten można uznać za istotny klinicznie [CADTH 2018].</p>
HAQ-DI	<p><i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)</p> <p><i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)</p>	<p><b>HAQ-DI</b></p> <p>HAQ-DI zgłaszany jest przez samych chorych. Oblicza się go jako średnią wyników w zakresie 0-3 w 8 następujących kategoriach: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i aktywność. Maksymalny wynik dla wszystkich pytań w każdej kategorii jest uznawany za wynik dla tej kategorii. Wynik HAQ-DI jest obliczany poprzez zsumowanie skorygowanych wyników kategorii i podzielenie przez liczbę kategorii, na które udzielono odpowiedzi. Nie można obliczyć HAQ-DI, jeśli badany nie ma wyników w co najmniej 6 kategoriach.</p> <p>W obu badaniach zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>	<p>Wyższe wyniki odzwierciedlają większą niepełnosprawność.</p> <p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca <math>\geq 0,35</math> pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].</p>
HAQ-DI	<p><i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. McInnes 2020)</p> <p><i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)</p>	<p><b>SF-36</b></p> <p>Kwestionariusz składający się z 36 ogólnych pytań zdrowotnych i 2 części: fizycznej i psychicznej. Dla każdego komponentu wynik jest obliczany przy użyciu 8 subdomen: funkcjonowanie fizyczne, role fizyczne, ból ciała, ogólny</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego</p>	<p>W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o <math>\geq 5</math> punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)]. Najmniejsza</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>stan zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna i zdrowie psychiczne.</p> <p>W obu badaniach zmiana wyniku SF-36 względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>	<p>chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS i MSC wynosi <math>\geq 2,5</math> punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].</p>
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);               <ul style="list-style-type: none"> <li>5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);               <ul style="list-style-type: none"> <li>umiarkowane;</li> <li>łagodne.</li> </ul> </li> </ul>	<p> płytek krwi/ANC<sup>6</sup>, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

<sup>6</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- *ChPL Rinvoq™*;
- *FDA 2019*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2021*.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla UPA w leczeniu ŁZS przedstawiono w załączniku 16.1.

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (RD, AF) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.7;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 16.9);
- z badań *SELECT-PSA 1* oraz *SELECT-PSA 2* uwzględniano wyniki tylko dla fazy randomizowanej badania i dostępne wyniki z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w przypadku wyników dla fazy przedłużonej nie przedstawiono danych dla chorych, którzy zmienili terapię PLC na UPA;
- w przypadku parametrów ciągłych, przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM). Dodatkowo w raporcie przedstawiono dane dotyczące różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD) przedstawione w odnalezionych publikacjach.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 16.8.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w obu badaniach określono jako niskie.

W związku z brakiem przedstawienia sposobu utajnienia kodu randomizacji w badaniu *SELECT-PsA 1* ryzyko w tej domenie określono jako niejasne. Ryzyko występowania błędów



---

systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych w badaniach określono jako niskie.

W ocenianych badaniach nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>		<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia, byli stratyfikowani według powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe ( $\geq 3\%$ lub $< 3\%$ powierzchni ciała (BSA)), stosowania obecnie co najmniej 1 LMPCh, występowanie zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgnistych, z wyjątkiem chorych z Chin i Japonii, gdzie randomizacja dla każdego kraju była stratyfikowana tylko według rozległości łuszczycy ( $\geq 3\%$ lub $< 3\%$ BSA), a następnie randomizowani w stosunku 2: 1:1:1:1 do jednej z grup: UPA 15 mg, UPA 30 mg, ADA 40 mg lub jednej z 2 grup PLC ze zmianą po 24 tyg. na UPA 15 mg albo na UPA 30 mg.	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano w stosunku 2:2:1:1 do grup UPA 15 mg lub 30 mg, a także do 2 grup placebo ze zmianą po 24. tyg. na UPA 15 mg lub 30 mg. Randomizację stratyfikowano według rozległości łuszczycy ( $\geq 3\%$ / $< 3\%$ powierzchni ciała (BSA)), stosowania obecnie co najmniej 1 LMPCh oraz niepowodzenia wcześniej stosowanych biologicznych LMPCh (1 vs $> 1$ lek). Z wyjątkiem chorych z Japonii, gdzie zastosowano stratyfikację tylko względem rozległości łuszczycy ( $\geq 3\%$ lub $< 3\%$ BSA).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Nie przedstawiono sposobu utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko niejasne	Chorych zrandomizowano z wykorzystaniem systemu <i>Interactive Response Technology</i> .	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)		SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, zapewniono identyczny wygląd tabletek UPA/PLC i strzykawek ADA/PLC stosowanych w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, tabletki ABT-494 (UPA)/PLC stosowane w badaniu miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono niezaślepioną analizę wyników. Ośrodki badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56 tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane (DMC) monitorował niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa w regularnych odstępach czasu podczas prowadzenia badań.	Niskie ryzyko błędu	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono odślepioną analizę wyników. Ośrodki badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56 tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny komitet ds. monitorowania danych (DMC) złożony z osób spoza firmy AbbVie i posiadających odpowiednią wiedzę specjalistyczną w swojej dziedzinie dokonał przeglądu niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa z trwającego badania. Jeśli będzie to konieczne dla zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom, DMC otrzyma również dostęp do wybranych danych dotyczących	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>		<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	
			skuteczności, które zostaną określone w karcie DMC.	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane**

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)						
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*).

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

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

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

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

dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie

kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

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



w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

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

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

## **4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)**

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z PLC oraz jednym aktywnym komparatorem w rozpatrywanej populacji docelowej. Odnaleziono dwa badania bezpośrednio porównujące UPA z PLC – *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2*. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator wśród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. Pozwala to na dokonywanie wielokrotnych porównań leczenia tam, gdzie mogą nie istnieć bezpośrednie dowody i wzmocnia wiarygodność porównań tam,

gdzie są dostępne bezpośrednie dowody. W sytuacji, kiedy dostępne są różne opcje leczenia, NMA jest coraz częściej wykorzystywana do podejmowania decyzji refundacyjnych.

W związku z powyższym, w toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową. Celem NMA było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami (tj. SEK, ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF) w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ŁZS.

## 4.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatorów, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

## 4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 4.5.

## 4.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [*Jadad 1996*].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [*Higgins 2021*].

W załączniku 16.8 przedstawiono wzory skal.

## 4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została oparta o strukturę PICOS. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ŁZS) oraz substancji stanowiących komparatory dla UPA (leki biologiczne finansowane obecnie w *Programie lekowym B.35*: SEK, ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS oraz TOF. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki (przeszukano dane z zakładki CENTRAL<sup>7</sup>). Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim<sup>8</sup>. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio All fields i All text).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Poszukiwano wyłącznie badań eksperymentalnych, randomizowanych, zaślepionych, z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.

<sup>7</sup> baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

<sup>8</sup> Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne, gdyż zgodnie z PICOS do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 16.3.

## 4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeglądu systematycznego do NMA włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*, włączonymi w etapie I przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczykowego zapalenia stawów.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.35</i>.</p> <p>Do programu B.35 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby;</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Nie zgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.35</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>adalimumab</b> – 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>• <b>certolizumab pegol</b> – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie;</li> <li>• <b>etanercept</b> – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu;</li> <li>• <b>golimumab</b> – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można</li> </ul>	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>infliksymab</b> – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni;</li> <li>• <b>iksekizumab</b> – 160 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</li> <li>• <b>sekukinumab</b> – zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U pozostałych chorych zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg;</li> <li>• <b>tofacytynib</b> - 5 mg podawane dwa razy na dobę.</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego. Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo (badania kontrolowane PLC);</li> <li>• lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej).</li> </ul>	Inne niż wymienione
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>• ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>• nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>• nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul> <p>Do metaanalizy sieciowej włączano badania z okresem obserwacji 12-16 tygodni. Okresy te odpowiadają indukcji odpowiedzi na leczenie określonej</p>	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	w Programie lekowym i odpowiednich ChPL dla poszczególnych leków.	
Metodyka	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) <sup>9</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, przeglądy systematyczne);</li> <li>• opracowania pogładowe;</li> <li>• badania jednoramienne (w tym przedłużenia badań z grupą kontrolną, w których wszystkich chorzy stosowali tylko interwencję (brak fazy przedłużonej dla grupy kontrolnej));</li> <li>• badania nierandomizowane;</li> <li>• abstrakty konferencyjne;</li> <li>• badania dotyczące maksymalnej tolerowanej dawki / badania zwiększania dawki;</li> <li>• badania toksyczności związanej z ograniczeniem dawki;</li> <li>• badania farmakokinetyki / mechanizmu leczenia;</li> <li>• badania przypadków i serie przypadków, które nie mają na celu porównania skuteczności klinicznej;</li> <li>• badania obserwacyjne;</li> <li>• komentarze;</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> </ul>
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje w języku polskim i angielskim. Publikacja pełnotekstowe.	

## 4.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1852 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 22 publikacje dotyczące 21 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA:

- **dla adalimumabu:**
  - badanie *ADEPT* [publikacja *Mease 2005*];
  - badanie *Genovese 2007*;
- **dla certolizumabu pegol:**
  - badanie *RAPID-PsA* [publikacja *Mease 2014*];
- **dla etanerceptu:**

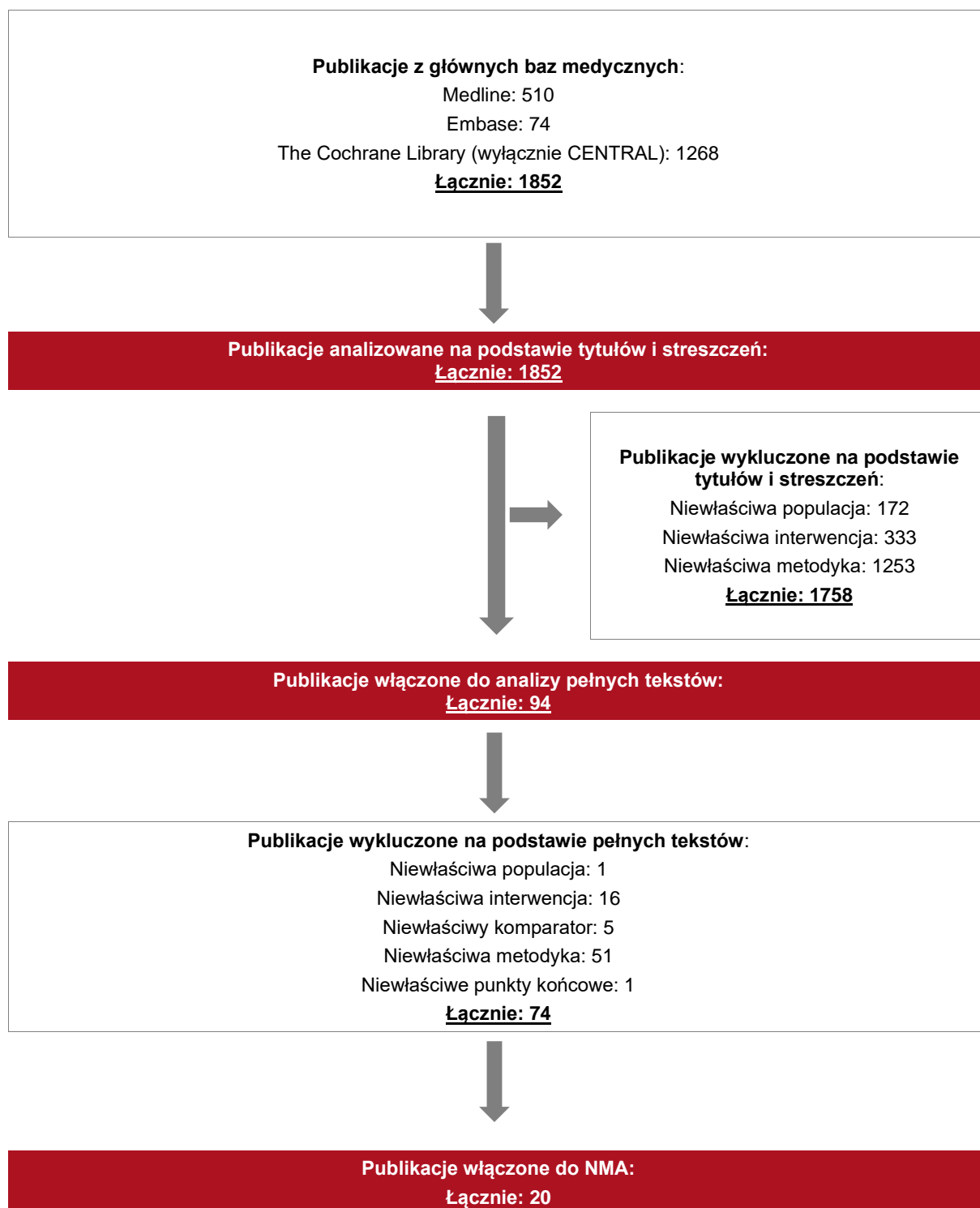
<sup>9</sup> Badania musiały mieć przynajmniej pojedyncze zaślepienie

- badanie *Mease 2000*;
- badanie *Mease 2004*;
- badanie *Mease 2010*;
- **dla golimumabu:**
  - badanie *GO-REVEAL* [publikacja *Kavanaugh 2009*];
- **dla infliksymabu:**
  - badanie *IMPACT* [publikacja *Antoni 2005a*];
  - badanie *IMPACT 2* [publikacja *Antoni 2005b*];
- **dla iksekizumabu:**
  - badanie *SPIRIT-H2H* [publikacja *Mease 2020c*, publikacja *Smolen 2020b*] – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie *SPIRIT-P1* [publikacja *Mease 2017b*] – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie *SPIRIT-P2* [publikacja *Nash 2017*];
- **dla sekukinumabu:**
  - badanie *EXCEED* [publikacja *McInnes 2020*] – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA;
  - badanie *FUTURE 2* [publikacja *McInnes 2015*];
  - badanie *FUTURE 3* [publikacja *Nash 2018c*];
  - badanie *FUTURE 4* [publikacja *Kivitz 2019*];
  - badanie *FUTURE 5* [publikacja *Mease 2018*];
  - badanie *MAXIMIZE* [publikacja *Baraliakos 2020*];
- **dla tofacytynibu:**
  - badanie *OPAL Beyond* [publikacja *Gladman 2017*];
  - badanie *OPAL Boarden* [publikacja *Mease 2017a*] – badanie z aktywną grupą kontrolną ADA.

Szczegółową charakterystykę badań odnalezionych włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 4.6.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.7.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**





### **4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA**

W niniejszej analizie na podstawie metaanalizy sieciowej zaprezentowana została porównawcza ocena skuteczności leczenia UPA względem wskazanych komparatorów leczenia ŁZS. W ramach NMA analizowano dane dla 12-16 i 24 tygodni okresu obserwacji dla UPA oraz 12-16 i 24 tygodni obserwacji dla komparatorów.

W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. Szczególnie istotne jest dokonanie takiego wyboru badań, aby były one jak najbardziej homogeniczne w zakresie metodyki oraz populacji. Należy podkreślić, że sam fakt zidentyfikowania rozbieżności najczęściej nie jest jednoznaczny z koniecznością odstąpienia od wykonania NMA.

W związku z powyższym dokonano szczegółowej analizy homogeniczności w zakresie metodyki oraz populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach włączonych do NMA, a następnie skomentowano również zbieżność badań pod względem pozostałych kwestii podlegających ocenie.

#### **Metodyka**

Badania włączone do NMA ogółem można uznać za homogeniczne względem ich metodyki. Nie zidentyfikowano czynników determinujących odstąpienie od przeprowadzenia NMA.

Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem typu *open-label*. Dotyczyły one porównań analizowanych interwencji względem PLC lub ADA. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania. Jedynie badanie *SPIRIT-H2H* zostało ocenione na 3 punkty ze względu na to, że badanie było niez zaślepienie i brak opisu zaślepienia.

## Populacja

W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli (średni wiek wynosił około 44-54 lata). We wszystkich badaniach podobny odsetek chorych stanowili mężczyźni, jak i kobiety. Dodatkowo w badaniach, w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one, iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej. Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości włączonych badań stanowiło rozpoznanie aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako  $\geq 3$  obrzęknięte i  $\geq 3$  tkliwe stawy.

## Punkty końcowe

Badania przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych. Nie zidentyfikowano znaczących źródeł heterogeniczności (rozdział 4.6.2). Badania różniły się natomiast pod kątem rodzaju pierwszorzędowego punktu końcowego (w zdecydowanej większości była to odpowiedź ACR20).

Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Co więcej, wydaje się, być zasadne wskazanie, że z dużym prawdopodobieństwem rozbieżności te nie mają wpływu na uzyskane w wyniku analizy wnioski.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań włączonych do NMA.

Szczegółowy opis definicji punktów końcowych analizowanych badaniach włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 4.6.2 .

#### 4.6.1.1. Dane demograficzne

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1**

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	UPA 15 mg QD	429	191 (44,5)*	386 (90,0)*	51,6 (12,19)	6,2 (b/d)	20,4 (b/d)	11,6 (b/d)	1,2 (b/d)	b/d
	UPA 30 mg QD	423	187 (44,2)*	377 (89,1)*	49,9 (12,41)	5,9 (b/d)	19,4 (b/d)	10,6 (b/d)	1,1 (b/d)	b/d
	ADA 40 mg EOW	429	207 (48,3)*	375 (87,4)*	51,4 (12,04)	5,9 (b/d)	20,1 (b/d)	11,6 (b/d)	1,1 (b/d)	b/d
	PLC	423	212 (50,1)*	377 (89,1)*	50,4 (12,21)	6,2 (b/d)	20,0 (b/d)	11,0 (b/d)	1,1 (b/d)	b/d
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	UPA 15 mg QD	211	98 (46,4)	183 (86,7)	53,0 (12,0)	9,6 (8,4)	24,9 (17,3)	11,3 (8,2)	1,10 (0,6)	b/d
	UPA 30 mg QD	218	103 (47,2)	196 (89,9)	53,0 (11,9)	9,7 (8,7)	24,2 (15,9)	12,9 (9,4)	1,19 (0,7)	b/d
	PLC	212	92 (43,4)	186 (87,7)	54,1 (11,5)	11,0 (10,3)	25,3 (17,6)	12,0 (8,9)	1,23 (0,7)	b/d
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	ADA 40 mg Q2W	151	85 (56,3)*	147 (97,4)*	48,6 (12,5)	9,8 (8,3)	23,9 (17,3)	14,3 (12,2)	1,0 (0,6)	b/d
	PLC	162	89 (54,9)*	152 (93,8)*	49,2 (11,1)	9,2 (8,7)	25,8 (18,0)	14,3 (11,1)	1,0 (0,7)	b/d
<i>Genovese 2007</i>	ADA 40 mg Q2W	51	29 (56,9)	50 (98,0)	50,4 (11,0)	7,5 (7,0)	25,3 (18,3)	18,2 (10,9)	0,9 (0,5)	b/d

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
	PLC	49	25 (51,0)	46 (93,9)	47,7 (11,3)	7,2 (7,0)	29,3 (18,1)	18,4 (12,1)	1,0 (0,7)	b/d
<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	SEK 300 mg	426	208 (48,8)	402 (94,4)	48,5 (12,38)	b/d	19,4 (13,86)	9,7 (7,30)	1,3 (0,64)	4,7 (1,00)
	ADA 40 mg Q2W	427	229 (53,6)	391 (91,6)	49,5 (12,44)	b/d	20,6 (14,81)	10,2 (7,86)	1,2 (0,64)	4,7 (0,94)
<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	SEK 75 mg	99	47 (47,5)	90 (90,9)	48,6 (11,4)	b/d	22,2 (16,3)	10,8 (9,2)	1,2 (0,6)	4,7 (1,0)
	SEK 150 mg	100	55 (55,0)	90 (90,0)	46,5 (11,7)	b/d	24,1 (19,4)	11,9 (10,1)	1,2 (0,6)	4,9 (1,1)
	SEK 300 mg	100	51 (51,0)	96 (96,0)	46,9 (12,6)	b/d	20,2 (13,3)	11,2 (7,8)	1,3 (0,6)	4,8 (1,0)
	PLC	98	39 (39,8)	94 (95,9)	49,9 (12,5)	b/d	23,4 (19,0)	12,1 (10,7)	1,2 (0,7)	4,7 (1,0)
<i>FUTURE 3 (Nash 2018c)</i>	SEK 150 mg	138	61 (44,2)	129 (93,5)	50,1 (11,7)	7,7 (8,5)	23,3 (18,1)	11,2 (9,2)	1,2 (0,6)	4,6 (1,1)
	SEK 300 mg	139	67 (48,2)	130 (93,5)	49,3 (12,9)	8,3 (9,2)	19,7 (14,8)	8,9 (6,4)	1,1 (0,7)	4,5 (1,0)
	PLC	137	59 (43,1)	133 (97,1)	50,1 (12,6)	6,6 (6,9)	21,9 (16,2)	10,3 (8,6)	1,2 (0,6)	4,7 (1,1)
<i>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</i>	SEK 150 mg LD	114	47 (41,2)	b/d	48,3 (12,2)	5,6 (7,3)	20,1 (15,5)	9,6 (8,5)	b/d	4,5 (1,0)
	SEK 150 mg	113	51 (45,1)	b/d	50,4 (11,8)	5,7 (7,7)	19,0 (16,3)	10,2 (9,1)	b/d	4,5 (1,1)
	PLC	114	45 (39,5)	b/d	48,5 (12,2)	6,9 (7,6)	21,2 (15,7)	9,4 (7,2)	b/d	4,6 (1,0)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>	SEK 150 mg LD	220	111 (50,5)	178 (80,9)	48,4 (12,9)	6,7 (7,1)	21,2 (15,9)	12,1 (10,5)	1,3 (0,6)	4,7 (1,0)
	SEK 150 mg	222	120 (54,1)	180 (81,1)	48,8 (11,8)	6,2 (6,1)	21,8 (16,0)	11,9 (10,3)	1,3 (0,7)	4,6 (1,1)
	SEK 300 mg LD	222	108 (48,6)	184 (82,9)	48,9 (12,8)	6,7 (8,3)	19,8 (15,1)	10,0 (8,0)	1,2 (0,6)	4,5 (1,0)
	PLC	332	161 (48,5)	274 (82,5)	49,0 (12,1)	6,6 (7,6)	21,2 (16,2)	11,7 (10,8)	1,3 (0,6)	4,6 (1,1)
<i>MAXIMISE (Baraliakos 2020)</i>	SEK 150 mg	165	81 (49,1)	b/d	46,9 (11,5)	b/d	14,9 (14,5)	5,9 (7,7)	1,4 (0,6)	b/d
	SEK 300 mg	167	77 (46,1)	b/d	46,2 (12,3)	b/d	15,3 (15,3)	6,1 (8,7)	1,4 (0,5)	b/d
	PLC	166	88 (53,0)	b/d	46,6 (11,5)	b/d	15,6 (15,0)	6,2 (9,0)	1,5 (0,5)	b/d
<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	GOL 50 mg Q2W	146	89 (61,0)**	141 (96,6)	45,7 (10,7)	7,2 (6,8)	24,0 (17,1)	14,1 (11,4)	b/d	4,4 (1,1)
	GOL 100 mg Q4W	146	86 (58,9)**	142 (97,3)	48,2 (10,9)	7,7 (7,8)	22,5 (15,7)	12,0 (8,4)	b/d	4,3 (1,0)
	PLC	113	69 (61,1)**	110 (97,3)	47,0 (10,6)	7,6 (7,9)	21,9 (14,7)	13,4 (9,8)	b/d	4,3 (1,0)
<i>IMPACT (Antoni 2005a)</i>	INF 5 mg/kg	52	30 (57,7)***	b/d	45,7 (11,1)	11,7 (9,8)	23,7 (13,7)	14,6 (7,5)	1,2 (0,7)	b/d
	PLC	52	30 (57,7)***	b/d	45,2 (9,7)	11,0 (6,6)	20,4 (12,1)	14,7 (8,2)	1,2 (0,7)	b/d
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>	INF 5 mg/kg	100	71 (71,0)***	b/d	47,1 (12,8)	8,4 (7,2)	24,6 (14,1)	13,9 (7,9)	1,1 (0,6)	b/d
	PLC	100	51 (51,0)***	b/d	46,5 (11,3)	7,5 (7,8)	25,1 (13,3)	14,4 (8,9)	1,1 (0,6)	b/d

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
OPAL Beyond (Gladman 2017)	TOF 5 mg QD	131	67 (51,1)***	121 (92,4)	49,5 (12,3)	9,6 (7,6)	20,5 (13,0)	12,1 (10,6)	1,3 (0,7)	b/d
	TOF 10 mg QD	132	58 (43,9)***	124 (93,9)	51,3 (10,9)	9,1 (6,8)	25,5 (17,5)	12,8 (11,2)	1,4 (0,6)	b/d
	PLC	131	51 (38,9)***	118 (90,1)	49,0 (12,6)	9,4 (8,1)	19,8 (14,9)	10,5 (9,0)	1,3 (0,8)	b/d
OPAL Broaden (Mease 2017a)	TOF 5 mg QD	107	50 (46,7)***	105 (98,1)	49,4 (12,6)	7,3 (8,2)	20,5 (12,6)	12,9 (9,9)	1,2 (0,6)	b/d
	TOF 10 mg QD	104	42 (40,4)***	97 (93,3)	46,9 (12,4)	5,4 (5,8)	20,3 (12,9)	11,7 (7,7)	1,1 (0,6)	b/d
	ADA 40 mg Q2W	106	56 (52,8)***	103 (97,2)	47,4 (11,3)	5,3 (5,3)	17,1 (11,2)	9,8 (7,9)	1,1 (0,6)	b/d
	PLC	105	49 (46,7)***	104 (99,0)	47,7 (12,3)	6,4 (6,4)	20,6 (14,4)	11,5 (8,8)	1,1 (0,6)	b/d
RAPID-PsA (Mease 2014)	CER 200 mg Q2W	138	64 (46,4)***	135 (97,8)*	48,2 (12,3)	9,6 (8,5)	21,5 (15,3)	11,0 (8,8)	1,3 (0,7)	b/d
	CER 400 mg Q4W	135	62 (45,9)***	133 (98,5)*	47,1 (10,8)	8,1 (8,3)	19,6 (14,8)	10,5 (7,5)	1,3 (0,6)	b/d
	PLC	136	57 (41,9)***	132 (97,1)*	47,3 (11,1)	7,9 (7,70)	19,9 (14,7)	10,4 (7,6)	1,3 (0,7)	b/d
SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)	IKS 80 mg Q2W	283	162 (57,2)	222 (78,4)	47,5 (12,0)	6,6 (7,4)	19,1 (12,7)	10,1 (7,5)	1,2 (0,6)	b/d
	ADA 40 mg Q2W	283	150 (53,0)	211 (74,6)	48,3 (12,3)	5,9 (6,4)	21,3 (15,4)	10,7 (8,1)	1,3 (0,7)	b/d
	IKS 80 mg Q4W	107	45 (42,1)	102 (95,3)	49,1 (10,1)	6,2 (6,4)	20,5 (13,7)	11,4 (8,2)	1,2 (0,54)	5,0 (1,0)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>	IKS 80 mg Q2W	103	48 (46,6)	96 (93,2)	49,8 (12,6)	7,2 (8,0)	21,5 (14,1)	12,1 (7,2)	1,2 (0,57)	5,0 (1,1)
	ADA 40 mg Q2W	101	51 (50,5)	95 (94,1)	48,6 (12,4)	6,9 (7,5)	19,3 (13,0)	9,9 (6,5)	1,1 (0,59)	4,9 (1,0)
	PLC	106	48 (45,3)	99 (93,4)	50,6 (12,3)	6,3 (6,9)	19,2 (13,0)	10,6 (7,3)	1,2 (0,60)	4,9 (1,0)
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	IKS 80 mg Q4W	122	63 (51,6)*	111 (91,0)*	52,6 (13,6)	11,0 (9,6)	22,0 (14,1)	13,1 (11,2)	1,2 (0,6)	5,1 (1,1)
	IKS 80 mg Q2W	123	50 (40,7)*	113 (91,9)*	51,7 (11,9)	9,9 (7,4)	25,0 (17,3)	13,5 (11,5)	1,2 (0,6)	5,1 (1,1)
	PLC	118	56 (47,5)*	108 (91,5)*	51,5 (10,4)	9,2 (7,3)	23,0 (16,2)	10,3 (7,4)	1,2 (0,7)	5,0 (1,1)
<i>Mease 2000</i>	ETA 25 mg dwa razy w tygodniu	30	16 (53,3)*	27 (90,0)*	46,0 (30,0; 70,0)^	9,0 (1,0; 31,0)^	b/d	b/d	b/d	b/d
	PLC	30	18 (60,0)*	25 (83,3)*	43,5 (24,0; 63,0)^	9,5 (1,0; 30,0)^	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Mease 2004a</i>	ETA 25 mg dwa razy w tygodniu	101	58 (57,4)*	91 (90,1)*	47,6 (b/d)	9,0 (b/d)	b/d	b/d	b/d	b/d
	PLC	104	47 (45,2)*	95 (91,3)*	47,3 (b/d)	9,2 (b/d)	b/d	b/d	b/d	b/d

\*obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*obliczone na podstawie liczby chorych podanej w publikacji

\*\*\*obliczone na podstawie odsetka kobiet podanego w publikacji

^Wiek, średnia (zakres) [lata]

#### 4.6.1.2. Metodyka

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka)**

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1:1	TAK, podwójne	3/5 (brak opisu randomizacji i zaślepienia)	b/d (ośrodki z 47 krajów)	<i>superiority i non-inferiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12, 16 oraz 24 tyg. obserwacji</b>	<b>UPA p.o. 15 mg raz dziennie;</b> UPA p.o. 30 mg raz dziennie	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.; PLC
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	5/5	123 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12, 16 oraz 24 tyg. obserwacji</b>	<b>UPA p.o. 15 mg raz dziennie;</b> UPA p.o. 30 mg raz dziennie	PLC
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	3/5 (brak opisu randomizacji i zaślepienia)	50 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	<b>ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.</b>	PLC co 2 tyg.
<i>Genovese 2007</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	16 (wieloośrodkowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	<b>ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.</b>	PLC co 2 tyg.



Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>EXCEED</i> (McInnes 2020)	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	5/5	168 (ośrodki z 26 krajów)	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	<b>SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.</b>	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.
<i>FUTURE 2</i> (McInnes 2015)	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1:1	TAK, podwójne	5/5	76 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. 75 mg co 4 tyg. SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. <b>SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.</b>	Co PLC
<i>FUTURE 3</i> (Nash 2018c)	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	74 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. <b>SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.</b>	PLC
<i>FUTURE 5</i> (Mease 2018)	IIA	TAK, w stosunku 2:2:2:3	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	b/d	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. <b>SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.</b>	PLC
<i>MAXIMISE</i> (Baraliakos 2020)	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	5/5	97 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. <b>SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.</b>	PLC
<i>GO-REVEAL</i> (Kavanaugh 2009)	IIA	TAK, w stosunku 1:1,3:1,3	TAK, podwójne	5/5	58 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 14 tyg. obserwacji</b>	<b>GOL s.c. 50 mg co 4 tyg.</b> GOL s.c. 100 mg co 4 tyg.	PLC

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>IMPACT (Antoni 2005a)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu randomizacji)	9 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	50 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 14 tyg. obserwacji</b>	INF i.v. 5 mg/kg	PLC
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	5/5	36 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 14 tyg. obserwacji</b>	INF i.v. 5 mg/kg	PLC
<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:2:1:1	TAK, podwójne	5/5	98 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	TOF p.o. 5 mg/dobę TOF p.o. 10 mg/dobę	PLC
<i>OPAL Broaden (Mease 2017a)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:2:2:1:1	TAK, podwójne	5/5	126 (międzynarodowe)	<i>superiority</i> Dla porównania TOF vs ADA badanie nie zostało zaprojektowane jako <i>non-inferiority</i> ani jako <i>superiority</i>	12 mies. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	TOF p.o. 5 mg/dobę TOF p.o. 10 mg/dobę	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg. PLC
<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	92 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	CER s.c. 200 mg co 2 tyg. CER s.c. 400 mg co 4 tyg.	PLC

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	NIE	3/5 (badanie niezaślepienie, brak opisu zaślepienia)	b/d	<i>non-inferiority</i>	52 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	IKS s.c. dawka początkowa 2x80 mg następnie <b>80 mg co 4 tyg.</b>	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1:1	TAK, podwójne	5/5	114 (międzynarodowe)	<i>superiority</i> Dla porównania IKS vs ADA badanie nie zostało zaprojektowane jako <i>non-inferiority</i> ani jako <i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	IKS s.c. 80 mg co 2 tyg. <b>IKS s.c. 80 mg co 4 tyg.</b>	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg. PLC
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	5/5	109 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	IKS s.c. 80 mg co 2 tyg. <b>IKS s.c. 80 mg co 4 tyg.</b>	PLC
<i>Mease 2000</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	b/d	<i>superiority</i>	12 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	ETA 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu	PLC
<i>Mease 2004a, Mease 2010</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	3/5 (brak opisu randomizacji i zaślepienia)	17 (Stany Zjednoczone)	<i>superiority</i>	24 tyg. <b>W ramach NMA uwzględniono dane dla 12 tyg. obserwacji</b>	ETA 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu	PLC

### 4.6.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia oraz utrata chorych

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<b>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne ŁZS (zdefiniowane jako <math>\geq 3</math> obrzęknięte i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy);</li> <li>• aktywna łuszczyca lub jej historia w wywiadzie;</li> <li>• niepowodzenie leczenia <math>\leq 2</math> nie-bLMPCh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie dowolnym inhibitorem JAK;</li> <li>• wcześniejsze leczenie dowolnym biologicznym NLPZ.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 224 (13,1%) z 1 705 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <p><u>do 12 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy UPA 15 mg 18 (4,2%) z 430 chorych*: 7 (1,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,5%) z innych powodów;</li> <li>• z grupy UPA 30 mg 18 (4,3%) z 423 chorych: 12 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,2%) z innych powodów;</li> <li>• z grupy ADA 40 mg 19 (4,4%) z 429 chorych: 8 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (1,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;</li> </ul>	AbbVie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy PLC 24 (5,7%) z 423 chorych: po 9 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) z innych powodów, 2 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> </ul> <p><u>do 24 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy UPA 15 mg 31 (7,5%) z 412 chorych: po 10 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, po 5 (1,2%) z powodu traty z okresu obserwacji i innych powodów, 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>• z grupy UPA 30 mg 34 (8,4%) z 405 chorych: 19 (4,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) z innych powodów, 2 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• z grupy ADA 40 mg 36 (8,8%) z 410 chorych: 18 (4,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji i braku</li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>skuteczności leczenia, 2 (0,5%) z innych powodów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 44 (11,0%) z 399 chorych: 19 (4,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (1,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (1,0%) z innych powodów, 3 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji.</li> </ul>	
<p><b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>aktywne ŁZS;</li> <li>rozpoznanie ŁZS z początkiem objawów <math>\geq 6</math> miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna łuszczycy plackowata lub łuszczycy plackowata w wywiadzie;</li> <li><math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (z 66 ocenianych) i <math>\geq 3</math> bolesne stawy (z 68 ocenianych) podczas badania przesiewowego i na początku badania;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej jeden biologiczny LMPCh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK;</li> <li>fibromialgia w wywiadzie;</li> <li>zapalenie stawów z początkiem przed 17 rokiem życia;</li> <li>rozpoznana choroba zapalna stawów inna niż ŁZS.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 107 (16,7%) z 642 chorych:</p> <p><u>do 12 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy UPA 9 (4,3%) z 211 chorych: 4 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,9%) z innych powodów;</li> <li>z grupy PLC 29 (13,7%) z 212 chorych: 12 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> <p><u>do 24 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy UPA 26 (12,9%) z 202 chorych: 15 (7,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (2,0%) z powodu</li> </ul>	<p>AbbVie, Inc.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>utrata z okresu obserwacji, 2 (1,0%) z innych powodów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 43 (23,5%) z 183 chorych: 14 (7,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 13 (7,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,1%) z innych powodów.</li> </ul>	
<p><b>ADEPT</b> <i>(Mease 2005)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>umiarkowane lub ciężkiego, aktywne ŁZS (zdefiniowane jako co najmniej 3 obrzęknięte stawy i 3 tkliwe lub bolesne stawy) oraz i aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub udokumentowana łuszczycyca;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na niesteroidowe leki przeciwzapalne;</li> <li>stosowanie MTX było dozwolone podczas badania tylko wtedy, gdy był przyjmowany przez co najmniej 3 miesiące wcześniej, w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cyklosporyną, takrolimusem, LMPCh innymi niż MTX lub doustnymi retinoidami w ciągu 4 tygodni od wizyty wyjściowej;</li> <li>miejscowe leczenie łuszczycy w czasie 2 tygodni od wizyty początkowej, inne niż szampony lecznicze lub miejscowe steroidy o małej mocy;</li> <li>jednoczesne leczenie MTX w dawkach 30 mg/tydzień i/lub kortykosteroidami w równoważnej dawce prednizonu 10 mg/dobę;</li> <li>terapia inhibitorami TNF;</li> <li>w wywiadzie: objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną OUN, czynna gruźlica lub listerioza lub obecność ciężkiej infekcji wymagającej hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w ciągu 30 dni lub doustne antybiotyki w ciągu 14 dni od włączenia do badania.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 24 (7,7%) z 313 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy ADA 11 (7,3%) z 151** chorych: po 3 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,3%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, problemów administracyjnych i innych powodów;</li> <li>z grupy PLC 13 (8,0%) z 162 chorych: 5 (3,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, zdarzeń niepożądanych, naruszenia protokołu i innych powodów.</li> </ul>	<p>b/d</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><b>EXCEED</b> (McInnes 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywne ŁZS (definiowane jako <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy i <math>\geq 3</math> bolesne stawy);</li> <li>aktywna łuszczycza plackowata z co najmniej jedną zmianą łuszczycową o średnicy co najmniej 2 cm lub zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci lub udokumentowana łuszczycza plackowata w wywiadzie;</li> <li>brak stosowania leków biologicznych, wcześniejsze leczenie csLMPCh (w tym m.in. MTX) z niewystarczającą odpowiedzią lub przerwaniem leczenia ze względu na problemy z bezpieczeństwem lub tolerancją leczenia;</li> <li>wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża;</li> <li>objawy trwającej infekcji lub nowotworu;</li> <li>wcześniejsza ekspozycja na jakiegokolwiek leki biologiczne lub opioidy;</li> <li>trwające stosowanie doustnych lub miejscowych retinoidów;</li> <li>fotocemioterapia, fototerapia lub miejscowe leczenie skóry.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 144 (17,9%) z 853 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 55 (12,9%) z 426 chorych: 22 (5,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 13 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (2,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, decyzji lekarza, naruszenia protokołu;</li> <li>z grupy ADA 89 (20,8%) z 427 chorych: 41 (9,6%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 23 (5,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 21 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu.</li> </ul>	<p>Novartis Pharma</p>
<p><b>FUTURE 2</b> (McInnes 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywne ŁZS definiowane jako <math>\geq 3</math> bolesne stawy i <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy, pomimo wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, i/lub inhibitorami TNF;</li> <li>chorzy, którzy wcześniej stosowali do 3 inhibitorów TNF, mogli zostać zakwalifikowani, jeśli doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub przerwali leczenie ze względów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek leków biologicznych innych niż inhibitory TNF;</li> <li>aktywne choroby zapalne inne niż ŁZS;</li> <li>aktywna infekcja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub trwającej, przewlekłe lub nawracające infekcje w wywiadzie;</li> <li>w wywiadzie: nowotwory złośliwe (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego lub raka łuszczykowego), raka</li> </ul>	<p>Z badania utracono 52 (13,1%) z 397 chorych, w tym:</p> <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 3 (3,0%) ze 100 chorych: 2 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,0%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna;</li> <li>z grupy SEK 150 mg 5 (5,0%) ze 100 chorych: 3 (3,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%)</li> </ul>	<p>Novartis Pharma AG</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>bezpieczeństwa lub braku tolerancji leczenia.</p>	<p>szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów okrężnicy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cięża.</li> </ul>	<p>z powodu decyzji chorego lub opiekuna i decyzji lekarza;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 75 mg 6 (6,1%) z 99 chorych: 3 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (1,0%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna;</li> </ul> <p><u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 5 (5,2%) z 97 chorych: 2 (2,1%) z powodu decyzji lekarza, po 1 (1,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, decyzji chorego lub opiekuna, nieprzestrzegania protokołu;</li> <li>z grupy SEK 150 mg 9 (9,5%) z 95 chorych: 4 (4,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 3 (3,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji lekarza;</li> <li>z grupy SEK 75 mg 18 (19,4%) z 93 chorych: 10 (10,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (3,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, po 2 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji, 1 (1,1%) z powodu decyzji lekarza;</li> <li>z grupy PLC→SEK*** 6 (6,8%) z 88 chorych: 4 (4,5%) z powodu braku skuteczności</li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><b>FUTURE 3</b> (Nash 2018c)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywne ŁZS definiowane jako ≥3 bolesne stawy (na 78 ocenianych) i ≥3 obrzęknięte stawy (na 76 ocenianych), pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, LMPCh lub inhibitorami TNF;</li> <li>chorzy leczeni maksymalnie 3 inhibitorami TNF mogli zostać zakwalifikowani, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź przez co najmniej 3 miesiące lub przerwali terapię ze względów bezpieczeństwa/braku tolerancji i upłynął odpowiedni okres wymywania przed randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych innych niż inhibitory TNF;</li> <li>zastosowanie &gt;3 inhibitorów TNF;</li> <li>aktywne choroby zapalne inne niż ŁZS;</li> <li>aktywna infekcja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub trwające, przewlekłe lub nawracające infekcje w wywiadzie lub objawy zakażenia gruźlicą;</li> <li>w wywiadzie: złośliwe nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego lub rogowacenia słonecznego, raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów okrężnicy);</li> <li>ciąża.</li> </ul>	<p>leczenia, po 1 (1,1%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna i decyzji lekarza.</p> <p>Z badania utracono 48 (11,6%) z 414 chorych, w tym:</p> <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 11 (7,9%) z 139 chorych: 6 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji chorego lub opiekuna;</li> <li>z grupy SEK 150 mg 12 (8,7%) z 138 chorych: 4 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji lekarza, 1 (0,7%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna;</li> <li>z grupy PLC 1 (0,8%) ze 129 chorych (przyczyna nieznana);</li> </ul> <p><u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 20 (14,4%) z 139 chorych: 8 (5,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (5,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji chorego</li> </ul>	<p>Novartis Pharma AG</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>lub opiekuna, 1 (0,7%) z powodu decyzji lekarza;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 150 mg 28 (20,3%) z 138 chorych: 10 (7,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 6 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, 3 (2,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,4%) z powodu decyzji lekarza, 1 (0,7%) z powodu zgonu;</li> <li>z grupy PLC→SEK*** 20 (15,5%) z 129: 7 (5,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 5 (3,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, 2 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) z powodu zgonu.</li> </ul>	
<p><b>FUTURE 4</b> (Kivitz 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywne ŁZS definiowane jako <math>\geq 3</math> bolesne stawy (na 78 ocenianych) i <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy (na 76 ocenianych), pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ/scLMPCh/bLMPCh;</li> <li>chorzy, którzy wcześniej stosowali do 3 inhibitorów TNF w zarejestrowanej dawce przez co najmniej 3 miesiące, mogli zostać włączeni, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź lub przerwali leczenie ze względów bezpieczeństwa lub braku tolerancji po odpowiednim okresie wymywania przed randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza ekspozycja na SEK lub inny lek biologiczny bezpośrednio ukierunkowany na IL-17 lub receptor IL17;</li> <li>aktywna infekcja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub trwające, przewlekłe lub nawracające infekcje w wywiadzie;</li> <li>objawy gruźlicy lub aktywne choroby zapalne inne niż ŁZS;</li> <li>choroba nowotworowa w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego lub rógowacenia słonecznego, raka</li> </ul>	<p>Z badania utracono 77 (22,6%) z 341 chorych, w tym:</p> <p><u>do 16. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>load</i>) 5 (4,4%) ze 114 chorych: 3 (2,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, decyzji chorego lub opiekuna;</li> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>no load</i>) 3 (2,7%) ze 113 chorych: 2 (1,8%) z powodu zdarzeń</li> </ul>	<p>Novartis Pharma AG</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
		<p>szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów okrężnicy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, u których wykonano badanie RTG klatki piersiowej/MRI i zaobserwowano czynną infekcję lub zmiany nowotworowe, w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>	<p>niepożądanych, 1 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 7 (6,1%) ze 114 chorych: 5 (4,4%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (1,8%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> </ul> <p><u>do 104. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>load</i>) 25 (21,9%) z 114 chorych: 11 (9,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 6 (5,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, po 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji lekarza;</li> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>no load</i>) 25 (22,1%) z 113 chorych: 12 (10,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,7%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (1,8%) z powodu decyzji lekarza;</li> <li>z grupy PLC 12 (11,2%) z 107 chorych: 6 (5,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, po 1</li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><b>FUTURE 5</b> (Mease 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>objawy umiarkowanego do ciężkiego ŁZS przez co najmniej 6 miesięcy (<math>\geq 3</math> tkliwe stawy i <math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy pomimo trwającego <math>\geq 4</math> tygodnie leczenia NLPZ lub brak tolerancji NLPZ);</li> <li>czynna lub wywiadzie, udokumentowana łuszczycyca plackowata lub zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci;</li> <li>chorzy, którzy wcześniej stosowali inhibitory TNF, mogli zostać włączeni, jeśli doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub przerwali leczenie z powodu bezpieczeństwa lub nietolerancji leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czynna/w wywiadzie trwająca infekcja;</li> <li>wcześniejsze stosowanie leku biologicznego innego niż inhibitory TNF;</li> <li>stosowanie <math>\geq 3</math> inhibitorów TNF;</li> <li>aktywna choroba zapalna inna niż ŁZS.</li> </ul>	<p>(0,9%) z powodu decyzji lekarza i zgonu.</p> <p>Z badania utracono 64 (6,9%) z 932 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg (<i>load</i>) 6 (2,7%) z 220 chorych: 3 (1,4%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>load</i>) 6 (2,7%) z 220 chorych: 3 (1,4%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>z grupy SEK 150 mg (<i>no load</i>) 15 (6,8%) z 222 chorych: 7 (3,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 3 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji, 1 (0,5%) z powodu decyzji lekarza;</li> <li>z grupy PLC 37 (11,1%) z 332 chorych: 19 (5,7%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 9 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu utraty z</li> </ul>	<p>Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			okresu obserwacji, nieprzebranie przypisanego leczenia, ciąży i problemów technicznych.	
Genovese 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>ogólnie dobry stan zdrowia (na podstawie wywiadu medycznego, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, radiogramu klatki piersiowej i elektrokardiogramu);</li> <li><math>\geq 3</math> obrzęknięte i tkliwe lub bolesne stawy;</li> <li>aktywne zmiany skórne przewlekłej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia przewlekłej łuszczycy plackowatej rozpoznanej przez badacza lub dermatologa;</li> <li>jednoczesna terapia LMPCh lub terapia LMPCh z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w wywiadzie;</li> <li>chorzy z objawami wcześniejszego zakażenia gruźlicą musieli przedstawić udokumentowaną historię leczenia gruźlicy utajonej lub leczenie musiało zostać rozpoczęte przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>przeprowadzony test skórny z oczyszczoną pochodną białka.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF;</li> <li>dożylne wlewy lub dostawowe wstrzyknięcia kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej;</li> <li>miejscowe terapie łuszczycy (np. keratolityki, smoła węglowa, antralina) w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej (dozwolone były szampony lecznicze i miejscowe stosowanie steroidów o niskiej mocy na dłonie, podeszwy stóp, pachy i okolice pachwiny);</li> <li>fototerapia promieniowaniem UVA, w tym PUVA lub korzystanie z kabiny do opalania w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej;</li> <li>znaczące choroby serca, nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub wątroby;</li> <li>objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną OUN;</li> <li>historia nowotworów złośliwych innych niż rak <i>in situ</i> szyjki macicy lub odpowiednio leczonego raka płaskonabłonkowego lub podstawnkomórkowego skóry bez przerzutów.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 11 (10,8%) ze 102 chorych, w tym:</p> <p><u>do 12. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy ADA 40 mg 1 (2,0%) z 51 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>z grupy PLC 5 (9,8%) z 51 chorych: 2 (3,9%) z powodu braku otrzymania leczenia, po 1 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia i innych powodów;</li> </ul> <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie utracono 5 (5,2%) z 97 chorych: 3 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,1%) z innych powodów.</li> </ul>	Abbott Laboratories
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne ŁZS (definiowane na podstawie obecności co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów, ujemnego czynnika reumatoidalnego, co najmniej 1 podgrupy ŁZS oraz obecności łuszczycy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF, rytuksymabu, natalizumabu lub leków cytotoksycznych.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 25 (6,2%) z 405 chorych, w tym:</p> <p><u>do 16. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy GOL 100 mg 2 (1,4%) z 146 chorych</li> </ul>	Centocor Research and Development, Inc., Schering-Plough

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>plackowatej z kwalifikującą zmianą o średnicy co najmniej 2 cm) pomimo leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub NLPZ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilne dawki metotreksatu, NLPZ i kortykosteroidów (prednizon 10 mg/dobę);</li> <li>• chorzy, u których rozpoznano utajoną gruźlicę podczas badań przesiewowych za pomocą testu skórniego z oczyszczonymi pochodnymi białek (PPD) lub testu QuantiFERON-TB Gold na bazie interferonu pełnej krwi (Cellestis, Valencia, CA), mogli uczestniczyć, jeśli byli leczeni z powodu gruźlicy utajonej przed lub jednocześnie z podawaniem badanego środka.</li> </ul>		<p>z powodu zdarzeń niepożądanych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy GOL 50 mg 7 (4,8%) ze 146 chorych: 3 (2,1%) z innych powodów, 2 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• z grupy PLC 10 (8,8%) ze 113 chorych: 4 (3,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,7%) z innych powodów, 2 (1,8%) z powodu braku satysfakcjonującej skuteczności leczenia, 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy GOL 100 mg 2 (1,4%) z 144 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• z grupy GOL 50 mg 2 (1,8%) z 111 chorych w tym 1 (0,9%) chorego z innych powodów;</li> <li>• z grupy PLC 2 (1,9%) z 103 chorych.</li> </ul>	
<p><i>IMPACT (Antoni 2005a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• rozpoznanie ŁZS trwającego <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>• wcześniejsze niepowodzenie leczenia 1 LMPCh;</li> <li>• aktywne obwodowe zapalenie wielostawowe zdefiniowane jako obecność 5 obrzękniętych i tkliwych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie z wykorzystaniem PUVA;</li> <li>• otrzymanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego;</li> <li>• wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym lub białkiem fuzyjnym.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 17 (16,3%) z 104 chorych, w tym:</p> <p><u>do 16. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy INF 5 mg/kg 3 (5,8%) z 52 chorych: 2 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,9%) z</li> </ul>	<p>the NIH, Centocor, Inc.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>stawów (na podstawie liczby stawów odpowiednio 66 i 68) w połączeniu z co najmniej jednym z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OB 28 mm/h;</li> <li>• poziom CRP 15 mg/litr;</li> <li>• sztywność poranna trwająca <math>\geq 45</math> minut;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemne wyniki testów surowicy w kierunku czynnika reumatoidalnego;</li> <li>• ujemne wyniki w kierunku aktywnej lub utajonej gruźlicy w teście skórnym z oczyszczonych białek i radiografii klatki piersiowej.</li> </ul>		<p>powodu utraty z okresu obserwacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy PLC 2 (3,8%) z 52 chorych: po 1 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;</li> </ul> <p><u>do 50. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy INF 5 mg/kg 7 (14,3%) z 49 chorych: 3 (6,1%) z powodu niepowodzenia leczenia, 2 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i nieprzestrzegania protokołu;</li> <li>• z grupy PLC→INF 5 mg/kg 5 (10,0%) z 50 chorych: 3 (6,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (2,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu.</li> </ul>	
<p><b>IMPACT 2</b> <i>(Antoni 2005b)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• aktywne ŁZS (definiowane jako <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów i <math>\geq 5</math> tkliwych stawów oraz CRP co najmniej 15 mg/l i/lub sztywność poranna trwająca <math>\geq 45</math> minut) rozpoznane co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą infuzją badanego leku;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na obecne lub wcześniejsze LMPCh lub NLPZ;</li> <li>• aktywna łuszczycy plackowata z co najmniej 1 kwalifikującą się zmianą docelową o średnicy co najmniej 2 cm;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy utajonej lub aktywnej gruźlicy (wyniki prześwietlenia klatki piersiowej i negatywny test skórnym z oczyszczonymi białkami);</li> <li>• przewlekła lub klinicznie istotna infekcja, nowotwór złośliwy lub zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF;</li> <li>• stosowanie LMPCh (innych niż MTX) lub dostawowych kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed pierwszą infuzją;</li> </ul>	<p>Z badania utracono 33 (16,5%) z 200 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy INF 5 mg/kg 18 (18,0%) ze 100 chorych: 6 (6,0%) przerwało udział w badaniu, 5 (5,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (4,0%) z innych powodów, 2 (2,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,0%) z powodu zabronionej zmiany leczenia;</li> </ul>	<p>Centocor, Inc</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ujemny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie LMPCh innych niż MTX było w trakcie badania;</li> <li>jednoczesne stosowanie miejscowych lub ogólnoustrojowych leków/terapii łuszczycy w trakcie badania, z wyjątkiem miejscowych kortykosteroidów o małej mocy na twarz lub w pachwinie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 15 (15,0%) ze 100 chorych: 6 (6,0%) przerwało udział w badaniu, 3 (3,0%) z innych powodów, po 2 (2,0%) z powodu zabronionej zmiany leczenia, braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> <p><u>wczesna ucieczka w 16. tygodniu badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie INF 5 mg/kg 9 (9,0%) z 100 chorych. Utracono 2 (22,2%) z 9 chorych: po 1 (11,1%) z powodu braku skuteczności leczenia i przerwania udziału w badaniu;</li> <li>w grupie PLC 47 (47,0%) z 100 chorych. Utracono 4 (8,5%) z 47 chorych: 2 (4,3%) z powodu przerwania udziału w badaniu, po 1 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i innych powodów.</li> </ul>	
<p><b>MAXIMISE</b> (Baraliakos 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna choroba kręgosłupa z wynikiem BASDAI ≥4;</li> <li>ocena bólu w skali VAS ≥40;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na co najmniej dwa NLPZ w okresie 4 tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie bLMPCh (tj. inhibitory TNF, ustekinumab, IL-17, inhibitory IL-23);</li> <li>aktywne trwające stany zapalne inne niż ŁZS;</li> <li>leczenie konwencjonalnymi syntetycznymi LMPCh innymi niż metotreksat;</li> <li>chorzy przyjmujący opioidowe leki przeciwbólowe o silnym działaniu.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 73 (14,7%) z 498 chorych, w tym:</p> <p><u>do 12. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 5 (3,0%) z 167 chorych;</li> <li>z grupy SEK 150 mg 12 (7,3%) z 165 chorych;</li> <li>z grupy PLC 5 (3,0%) z 166 chorych;</li> </ul>	<p>Novartis</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>do 52. tygodnia badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy SEK 300 mg 24 (14,4%) z 167 chorych;</li> <li>z grupy SEK 150 mg 11 (6,7%) z 165 chorych;</li> <li>z grupy PLC→SEK*** 16 (9,6%) z 166 chorych.</li> </ul>	
<i>Mease 2000</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-70 r.ż.;</li> <li>aktywne ŁZS (zdefiniowane jako 3 obrzęknięte i 3 tkliwe lub bolesne stawy) w momencie włączenia do badania;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne i predyspozycje do leczenia immunomodulującego;</li> <li>przerwanie stosowania miejscowych terapii i doustnych retinoidów w leczeniu łuszczycy (co najmniej 2 tygodnie przed oceną wyjściową), przerwanie fototerapii co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>przyjmowanie MTX w stabilnej dawce przez 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania i przez cały czas trwania badania (w przypadku chorych stosujących MTX);</li> <li>stężenie aminotransferaz wątrobowych nie większe niż 2xGGN, hemoglobiny <math>\geq 85</math> g/l, liczbę płytek krwi <math>\geq 125000</math>/ml i kreatyniny w surowicy <math>\leq 152,4</math> mmol/l.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne leki LMPCh (odstawienie co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania);</li> <li>objawy innych chorób skóry niż łuszczycy (np. egzema).</li> </ul>	<p>Z badania utracono 4 (6,7%) z 60 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 4 (13,3%) z 30 chorych.</li> </ul>	Immunex Corporation
<i>Mease 2004a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18–70 r.ż.;</li> <li>aktywne ŁZS (co najmniej 3 obrzęknięte i 3 tkliwe stawy podczas badania przesiewowego);</li> <li>wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na NLPZ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie doustnych retinoidów, miejscowych preparatów analogów witaminy A lub D oraz antraliny;</li> <li>miejscowe terapie w miejscach innych niż na skórze głowy, pachach i pachwinie.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 40 (19,5%) z 205 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy ETA 25 mg 8 (7,9%) z 101 chorych: 5 (5,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń</li> </ul>	Immunex Corporation

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 1 z klinicznych podtypów ŁZS: zajęcie stawów dystalnych międzypaliczkowych, zapalenie wielostawowe (brak guzków reumatoidalnych i obecność łuszczycy), okaleczające zapalenie stawów, asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zeszywniające zapalenie stawów podobne do zapalenia stawów kręgosłupa;</li> <li>stabilna łuszczycy plackowata z kwalifikującą się zmianą docelową (o średnicy co najmniej 2 cm);</li> <li>przyjmowanie MTX w stabilnej dawce przez 2 miesiące (w przypadku chorych stosujących MTX), odstawienie przyjmowania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby co najmniej 4 tygodnie przez rozpoczęciem badania.</li> </ul>		<p>niepożądanych, utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 32 (30,8%) z 104 chorych: 23 (22,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 3 (2,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i zgonu.</li> </ul>	
<p><b>OPAL Beyond (Gladman 2017)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż. (<math>\geq 20</math> r.ż. na Tajwanie);</li> <li>rozpoznanie ŁZS co najmniej 6 miesięcy wcześniej;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna łuszczycy plackowata w czasie badania przesiewowego;</li> <li>aktywne ŁZS (<math>\geq 3</math> obrzęknięte i <math>\geq 3</math> tkliwe lub bolesne stawy) podczas badania przesiewowego i na początku badania;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jeden inhibitor TNF, co potwierdzono brakiem skuteczności lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane przez lekarza prowadzącego za związane z leczeniem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>postacie łuszczycy bez płytki nazębnej (z wyjątkiem zmian płytki paznokciowej w przebiegu łuszczycy);</li> <li>aktywna lub niedawna ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba nerek, wątroby, hematologiczna, żołądkowo-jelitowa, metaboliczna, endokrynologiczna, płucna, sercowo-naczyniowa lub neurologiczna;</li> <li>dowody aktywnego, utajonego lub niedostatecznie kontrolowanego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i>;</li> <li>dyskrazje krwi występujące w ciągu 3 miesięcy od podania pierwszej dawki TOF;</li> </ul>	<p>Z badania utracono 49 (12,4%) z 394 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy TOF 10 mg 21 (15,9%) ze 132 chorych: 8 (6,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, po 4 (3,0%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej i wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu i zdarzeń niepożądanych nie związanych z lekiem, 1 (0,8%) z powodu z powodu ciąży;</li> </ul>	<p>Pfizer</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
		<ul style="list-style-type: none"> <li>historia jakiegokolwiek autoimmunologicznej choroby reumatycznej innej niż ŁZS;</li> <li>zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie;</li> <li>półpasiec, półpasiec rozsiany, rozsiana opryszczka pospolita w wywiadzie;</li> <li>historia czynnej infekcji wymagająca hospitalizacji lub pozajelitowej terapii przeciwbakteryjnej w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>obecne lub przebyte nowotwory złośliwe (z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub wyciętego bez przerzutów raka podstawnokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>);</li> <li>wcześniejsza terapia środkiem zubożającym limfocyty niespecyficznym dla komórek B.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy TOF 5 mg 9 (6,9%) z 131 chorych: 3 (2,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, po 2 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu i zdarzeń niepożądanych nie związanych z lekiem, po 1 (0,8%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej i wycofania zgody na udział w badaniu;</li> <li>z grupy PLC→TOF 10 mg 9 (13,8%) z 65 chorych: 3 (4,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (3,1%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, po 1 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu i zdarzeń niepożądanych nie związanych z leczeniem;</li> <li>z grupy PLC→TOF 5 mg 10 (15,2%) z 66 chorych: 4 (6,1%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, po 2 (3,0%) z powodu błędu leczenia i wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych nie związanych z leczeniem i</li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<p><b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie ŁZS co najmniej 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jeden konwencjonalny syntetyczny LMPCh;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF;</li> <li>odstawienie biologicznych LMPCh innych niż TNF w przebiegu łuszczycy co najmniej 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (w przypadku chorych, którzy stosowali leki z ww. grupy).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>postacie łuszczycy bez płytki nazębnej (z wyjątkiem zmian płytki paznokciowej w przebiegu łuszczycy);</li> <li>aktualna lub niedawna ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba nerek, wątroby, hematologiczna, żołądkowo-jelitowa, metaboliczna, endokrynologiczna, płucna, sercowo-naczyniowa lub neurologiczna;</li> <li>dowody aktywnego, utajonego lub niedostatecznie kontrolowanego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i>;</li> <li>dyskrazje krwi występujące w ciągu 3 miesięcy od podania pierwszej dawki TOF;</li> <li>historia jakiegokolwiek autoimmunologicznej choroby reumatycznej innej niż ŁZS;</li> <li>zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie;</li> <li>półpasiec, półpasiec rozsiany, rozsiana opryszczka pospolita w wywiadzie;</li> <li>historia czynnej infekcji wymagająca hospitalizacji lub pozajelitowej terapii przeciwbakteryjnej w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>obecne lub przebyte nowotwory złośliwe (z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub wyciętego bez przerzutów raka podstawnokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>);</li> <li>wcześniejsza terapia środkiem zubożającym limfocyty niespecyficznym dla komórek B.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 49 (11,6%) z 422 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy TOF 10 mg 8 (7,7%) z 104 chorych: 3 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (1,0%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, naruszenia protokołu i innych powodów;</li> <li>z grupy TOF 5 mg 11 (10,3%) z 107 chorych: 6 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,9%) z powodu naruszenia protokołu i innych powodów;</li> <li>z grupy ADA 40 mg 12 (11,3%) z 106 chorych: 4 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,9%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, po 1 (0,9%) z powodu braku spełnienia kryteriów włączenia, utraty z okresu obserwacji, innych powodów;</li> <li>z grupy PLC→TOF 10 mg 10 (18,9%) z 53 chorych: po 3 (5,7%) z powodu naruszenia protokołu i innych powodów,</li> </ul>	<p>Pfizer</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>po 2 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC→TOF 5 mg 8 (15,4%) z 52 chorych: po 2 (3,8%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzeń niepożądanych, po 1 (1,9%) z powodu zgonu i innych powodów.</li> </ul>	
<p><b>RAPID-PsA</b> (Mease 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie ŁZS w wieku dorosłym, co najmniej 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna choroba stawów, definiowana jako ≥3 bolesne i obrzęknięte stawy oraz OB ≥28 mm/h lub CRP &gt;GGN (7,9 mg/l);</li> <li>niepowodzenie leczenia ≥1 LMPCh;</li> <li>aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub udokumentowana historia łuszczycy;</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF (do 40% chorych), z okresem wypłukiwania &gt;3 miesiące przed wizytą początkową (28 dni w przypadku etanerceptu).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utajona lub czynna gruźlica (PPD&gt; 5 mm), chyba że rozpoczęto profilaktyczne leczenie ≥4 tygodnie przed wizytą początkową;</li> <li>przewlekłe lub klinicznie istotne infekcje, nowotwory lub chorobę demielinizacyjną OUN;</li> <li>wcześniejsza ekspozycja na &gt;2 leki biologiczne lub &gt;1 inhibitor TNF w leczeniu ŁZS lub łuszczycy lub pierwotne niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF według oceny badacza;</li> <li>rozpoznanie jakiegokolwiek innego zapalenia stawów lub innego wtórnego, niezapalnego schorzenia;</li> <li>stosowanie leków LMPCh innych niż MTX, SSZ, LEF lub kortykosteroidów dostawowych w ciągu 28 dni od wizyty wyjściowej i podczas badania;</li> <li>skojarzone leczenie MTX, SSZ i LEF;</li> <li>jednoczesne stosowanie miejscowych i ogólnoustrojowych terapii lub fototerapii (do 48. tyg. badania).</li> </ul>	<p>Z badania utracono 41 (10,0%) z 409 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy CER 400 mg 15 (11,1%) ze 135 chorych: 7 (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji i innych powodów;</li> <li>z grupy CER 200 mg 10 (7,2%) z 138 chorych: 4 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów, po 1 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu i utraty z okresu obserwacji;</li> <li>z grupy PLC 16 (11,8%) ze 136 chorych: 6 (4,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,9%) z powodu utraty z okresu</li> </ul>	<p>UCB Pharma</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>obserwacji, po 2 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów.</p>	
<p><b>SPIRIT-H2H</b> (Mease 2020c, Smolen 2020b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;18 r.ż.;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie ŁZS trwające przez ≥6 miesięcy;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li>wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥1 ksLMPCh;</li> <li>brak wcześniejszej ekspozycji na bLMPChs;</li> <li>≥3 tkliwych stawów (na 68 ocenianych), ≥3 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych);</li> <li>łuszczycowe zmiany skórne obejmujące powierzchnię ciała ≥3%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym;</li> <li>jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie leków bLMPCh lub małych cząsteczek (ang. <i>small molecules</i>) ukierunkowanych na leczenie ŁZS lub łuszczycy (w tym w ramach badań klinicznych);</li> <li>wcześniejsze zakończenie lub wycofanie się z badania <i>SPIRIT-H2H</i> lub innego badania analizującego działanie IKS lub innego inhibitora IL-17;</li> <li>łuszczycza indukowana przez przyjmowane leki w wywiadzie;</li> <li>stosowanie csLMPChs innych niż metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna lub cyklosporyna w okresie 8 tygodni przed randomizacją.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 118 (20,8%) z 566 chorych, w tym:</p> <p><u>do 24 tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy IKS 80 mg 21 (7,4%) z 283 chorych: po 6 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 3 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i decyzji lekarza, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>z grupy ADA 40 mg 14 (4,9%) z 283 chorych: 5 (1,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu;</li> </ul> <p><u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy IKS 80 mg 37 (13,1%) z 283 chorych: 13 (4,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 9 (3,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku</li> </ul>	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>skuteczności leczenia, po 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu i decyzji lekarza, po 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy ADA 40 mg 46 (16,3%) z 283 chorych: 21 (7,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 (4,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (2,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji.</li> </ul>	
<p><b>SPiRiT-P1</b> (Mease 2017b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>rozpoznanie ŁZS <math>\geq 6</math> miesięcy przed początkiem badania;</li> <li>chorzy <i>biologic-naïve</i>;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li><math>\geq 3</math> tkliwych stawów (na 68 ocenianych) i <math>\geq 3</math> obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych);</li> <li>nadżerka rąk lub stóp potwierdzona metodą radiograficzną lub stężeniem białka CRP <math>&gt;6</math> mg/l;</li> <li>łuszczycy plackowata (aktywna lub w wywiadzie).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność nowotworów złośliwych (innych niż rak skóry inny niż czerniak lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, skutecznie leczony i bez nawrotów w ciągu ostatnich 5 lat) w wywiadzie;</li> <li>niedawna infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami;</li> <li>dodatnie wyniki testów na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności;</li> <li>wyniki testów czynnościowych wątroby lub testów hematologicznych wykraczające poza granice normy;</li> <li>jakiegokolwiek biologiczne leczenie łuszczycy plackowatej lub ŁZS.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 35 (8,4%) z 417 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy IKS 80 mg Q4W 10 (9,3%) ze 107 chorych: 3 (2,8%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, po 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,9%) z powodu decyzji chorego, decyzji sponsora i utraty z okresu obserwacji;</li> <li>z grupy IKS 80 mg Q2W 6 (5,8%) z 103 chorych: po 3 (2,9%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia i zdarzeń niepożądanych;</li> <li>z grupy ADA 4 (4,0%) ze 101 chorych: 2 (2,0%) z powodu</li> </ul>	<p>Eli Lilly and Company</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>zdarzeń niepożądanych, po 1 (1,0%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania i decyzji chorego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 15 (14,2%) ze 106 chorych: 4 (3,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (2,8%) z powodu decyzji chorego i decyzji sponsora, 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,9%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu.</li> </ul>	
<p><i>SPiRiT-P2 (Nash 2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>spełnienie kryteriów CASPAR;</li> <li><math>\geq 3</math> tkliwych stawów (na 68 ocenianych) i <math>\geq 3</math> obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych);</li> <li>chorzy leczeni wcześniej inhibitorami TNF z niewystarczającą odpowiedzią na 1 lub 2 inhibitory TNF lub brak tolerancji na leczenie inhibitorami TNF;</li> <li>łuszczycy plackowata (aktywna lub w wywiadzie);</li> <li>chorzy leczeni wcześniej jednym lub kilkoma ksLMPCh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba nowotworowa w ciągu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie badania (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, skutecznie leczonego, z zredukowaną liczbą nawrotów choroby w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia) w wywiadzie;</li> <li>aktywne, przewlekłe lub nawracające zakażenia przebyte w ciągu 4–24 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, w zależności od rodzaju i ciężkości zakażenia</li> <li>wrzodzące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna.</li> </ul>	<p>Z badania utracono 49 (13,5%) z 363 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy IKS 80 mg Q4W 11 (9,0%) ze 122 chorych: 5 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,6%) z powodu braku skuteczności leczenia i decyzji chorego, po 1 (0,8%) niespełnienia kryteriów włączenia do badania i utraty z okresu obserwacji;</li> <li>z grupy IKS 80 mg Q2W 14 (11,4%) 123 chorych: 7 (5,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (1,6%) z powodu decyzji chorego, 1 (0,8%) z</li> </ul>	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>powodu utraty z okresu obserwacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy PLC 24 (20,3%) ze 118 chorych: 9 (7,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (5,9%) z powodu decyzji chorego, 5 (4,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania.</li> </ul>	

\*1 chory nie otrzymał leczenia

\*\*2 z 153 zrandomizowanych chorych nie otrzymało ADA

\*\*\*przedstawiono zbiorczo dla wszystkich dawek SEK analizowanych w badani

## 4.6.2. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe przedstawione w metaanalizie sieciowej. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 4.8.

W ramach kryteriów PICOS wskazano punkty końcowe istotne klinicznie w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Odpowiedź ACR20 najczęściej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach włączonych do analizy. Natomiast odpowiedź ACR50, ACR70 oraz wynik dla wskaźników PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 były najczęściej zgłaszane w badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe. Oceny aktywności choroby ŁZS często dokonuje się na podstawie odpowiedzi ACR. Odpowiedź ta dokumentuje liczbę stawów z tkliwością, bólem wywołanym stresem i/lub obrzękiem. Ponieważ wzorzec zajęcia stawów obwodowych w ŁZS jest wyraźnie inny niż w RZS, należy zastosować zwiększoną liczbę stawów obejmującą dystalny obszar międzypaliczkowy rąk oraz stawy międzypaliczkowe proksymalne i dystalne stóp. Zapalenie palucha, jeśli występuje, należy liczyć jako jeden czynny staw. Chociaż ACR opracowano do oceny chorych z RZS, wykazano, że odpowiednio zmodyfikowana liczba ocenianych stawów jest wiarygodną miarą aktywności w ŁZS [EMA 2006]. Ocena jakości życia jest istotna w przypadku chorych na ŁZS, ponieważ jednym z celów leczenia jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym [APD Rinvoq™]. Analizowane punkty końcowe dotyczące jakości życia to zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36.

Ostatecznie w ramach NMA analizowano następujące punkty końcowe:

- częstość występowania odpowiedzi ACR20;
- częstość występowania odpowiedzi ACR50;
- częstość występowania odpowiedzi ACR70;
- częstość osiągnięcia wyniku PASI 75;
- częstość osiągnięcia wyniku PASI 90;
- częstość osiągnięcia wyniku PASI 100;
- zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI;
- zmiana wyniku kwestionariusza SF-36;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

---

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W poniższej tabeli zamieszczono efekty zdrowotne oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do NMA dla interwencji badanej oraz komparatorów. Punkty końcowe, które nie zostały zamieszczone w poniższej tabeli nie zostały uwzględniane w niniejszej analizie.

**Tabela 11.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA**

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
<b>Odpowiedź ACR</b>	<b>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</b>	<p style="text-align: center;"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>ACR20/ACR50/ACR70 określano na podstawie <math>\geq 20\%/50\%/70\%</math> poprawie TJC i SJC oraz <math>\geq 3</math> z 5 miar (ocena bólu wg chorego (NRS), oceny aktywności choroby wg chorego i lekarza (NRS), wyniku HAQ -DI lub hs-CRP).</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50, ACR70 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p> <p>Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w tygodniu 12. był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR50/70 w tygodniu 12. i ACR20 w tygodniu 2. był dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym.</p>		
	<b>ADEPT (Mease 2005)</b>	<p style="text-align: center;"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odpowiedź ACR20 była pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedzi ACR20/ACR50/ACR70 był drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniane w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>EXCEED (McInnes 2020)</b>	<p style="text-align: center;"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z co najmniej 20% poprawą ACR20 w 52. tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym testowanym hierarchicznie była odpowiedź ACR50.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu obejmowały odsetek chorych uzyskujących łącznie odpowiedź ACR50 oraz odpowiedź ACR70.		
	<b>FUTURE 2 (McInnes 2015)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, zdefiniowaną jako <math>\geq 20\%</math> poprawę w stosunku do wartości początkowej w zakresie: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz co najmniej 3 z następujących 5 domen: ogólna ocena chorego, ogólna ocena lekarza, ból, niepełnosprawność i czynnik fazy ostrej.</p> <p>Odpowiedź ACR50 była drugorzędownym punktem końcowym badania.</p> <p>Odpowiedź ACR70 była eksploracyjnym punktem końcowym, ocenianym w 52. tygodniu.</p>		
	<b>FUTURE 3 (Nash 2018c)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu. Drugorzędowny punkt końcowy obejmowały: odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.</p>		
	<b>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 w 16 tygodniu.</p> <p>Odpowiedź ACR50, ACR70 i odpowiedź ACR20 w 4. tygodniu były drugorzędownymi punktami końcowymi.</p>		
	<b>FUTURE 5 (Mease 2018)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16. tygodniu.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z odpowiedzią ACR50.</p> <p>Eksploacyjne punkty końcowe obejmowały odpowiedź ACR70 oraz odpowiedź ACR20 w 16.tygodniu badania.</p>		
	<b>Genovese 2007</b>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 był pierwszorzędowym punktem końcowym badania</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi ACR50 i ACR70 były drugorzędowymi punktami końcowymi badania.</p> <p>Oceniane w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</b>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 w 14. tygodniu był pierwszorzędowym punktem końcowym badania. Odpowiedź ACR20 zdefiniowano jako <math>\geq 20\%</math> poprawę liczby obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych stawów), liczby tkliwych stawów (na 68 ocenianych stawów) i co najmniej 3 z 5 następujących ocen: ocena bólu przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ocena sprawności fizycznej chorego za pomocą kwestionariusza HAQ, oraz poziom białka CRP.</p> <p>Odpowiedzi ACR50 i ACR70 zdefiniowano podobnie, stosując odpowiednio <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 70\%</math> poprawę.</p> <p>Oceniane w 4., 8., 14., 16., 20. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>IMPACT (Antoni 2005a)</b>	<p><b><u>ACR20</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w 16 tyg. badania był pierwszorzędowym punktem końcowym.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował odpowiedź ACR oceniany w 2., 6., 14. i 24. tygodniu.</p>		
	<b>Mease 2000</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 (poprawa poszczególnych miar o 20%) był drugorzędowym punktem końcowym badania. Oceniono również ACR50 i ACR70 (zdefiniowane w podobny sposób jak ACR20, ale z poprawą odpowiednio o co najmniej 50% i 70% w poszczególnych miarach). Oceniane w 12. tyg. badania.</p>		
	<b>Mease 2004a</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odpowiedzi ACR50 i ACR70 były dodatkowymi punktami końcowymi badania.</p> <p>Oceniane na początku badania i w tyg. 4., 12., 24. następnie co 12 tyg.</p>		
	<b>OPAL Beyond (Gladman 2017)</b>	<p align="center"><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odpowiedź ACR20 definiowano jako zmniejszenie o <math>\geq 20\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej liczby tkliwych lub bolesnych stawów (z 68 ocenionych stawów) i obrzęków (z 66 ocenionych stawów) oraz poprawę o <math>\geq 20\%</math> w co najmniej 3 z następujące pomiary: ogólna ocena zapalenia stawów wg chorego (mierzona w skali VAS w zakresie od 0 do 100 mm), ogólna ocena zapalenia stawów wg lekarza (mierzona w skali VAS), ocena bólu stawów wg chorego (mierzone w VAS niepełnosprawność lub poziom białka C-reaktywnego).</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ACR20 po 3 miesiącach badania definiowana jako odsetek chorych, u których</p>		



Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wystąpiła co najmniej 20% poprawa zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano na początku badania, w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4. i 6. miesiącu.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek chorych, u których stwierdzono co najmniej 50% i co najmniej 70% poprawę wg ACR (odpowiedź ACR50 i ACR70). Oceniane w 12. tygodniu badania.</p>		
	<p><b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b></p>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odpowiedź ACR20 definiowano jako zmniejszenie o <math>\geq 20\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej liczby tkliwych lub bolesnych stawów (z 68 ocenionych stawów) i obrzęków (z 66 ocenionych stawów) oraz poprawę o <math>\geq 20\%</math> w co najmniej 3 z następujące pomiary: ogólna ocena zapalenia stawów wg chorego (mierzona w skali VAS w zakresie od 0 do 100 mm), ogólna ocena zapalenia stawów wg lekarza (mierzona w skali VAS), ocena bólu stawów wg chorego (mierzone w VAS niepełnosprawność lub poziom białka C-reaktywnego).</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ACR20 definiowana jako odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 20% poprawa zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: poprawę o <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 70\%</math> w domenach ACR (odpowiedzi ACR50 i ACR70). Oceniane w 12. i 24. tygodniu.</p>		
	<p><b>RAPID-PsA (Mease 2014)</b></p>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 12. tyg. była pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tyg. była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych osiągających odpowiedzi ACR50 i ACR70, wskaźniki odpowiedzi ACR20 w oparciu o stratyfikację w odniesieniu do wartości początkowej uprzedniej ekspozycji na inhibitor TNF oraz jednoczesnego i wcześniejszego stosowania LMPCh.</p>		
	<p><b>SPIRIT-H2H</b> (Mease 2020c, Smolen 2020b)</p>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Oceniano poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 20\%</math>, <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 70\%</math> w zakresie TJC, SJC i co najmniej 3 z 5 podstawowych kryteriów ACR.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR50 był głównym drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>Odsetek chorych, którzy uzyskali ACR20/70 był dodatkowym punktem końcowym.</p> <p>Oceniane w 24. tyg. badania.</p>		
	<p><b>SPIRIT-P1</b> (Mease 2017b)</p>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedzi ACR50 lub ACR70.</p> <p>Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<p><b>SPIRIT-P2</b> (Nash 2017)</p>	<p><b><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 (zdefiniowane jako poprawę o <math>\geq 20\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej) był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych, którzy uzyskali ACR50 lub ACR70.</p> <p>Oceniane w 24. tyg. badania.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik w skali PASI	<p><b>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</b></p>	<p><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>PASI jest miarą ciężkości łuszczycy w 4 lokalizacjach anatomicznych (głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne) ocenianych pod kątem rumienia, stwardnienia i złuszczenia w 5-stopniowej skali. Na podstawie rozległości zmian chorobowych w danym miejscu anatomicznym, obszarowi dotkniętemu chorobie przypisuje się wartość liczbową.</p> <p>Zazwyczaj wyniki <math>\leq 3</math> reprezentują łagodną chorobę, wyniki 3-15 reprezentują umiarkowaną chorobę, wyniki <math>&gt; 15</math> są uważane za związane z ciężką chorobą.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 1</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75, był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>Oceniany w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75 był drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie, oceniany u chorych z łuszczycą BSA <math>\geq 3\%</math> na początku badania.</p> <p>Oceniany w 16 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>SELECT-PsA 2</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 90/100 był eksploracyjnym punktem końcowym badania.</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby, a tym samym mniejszą skuteczność leczenia.</p>	<p>Redukcja wskaźnika PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75-procentowej poprawy PASI względem wyniku początkowego [CADTH 2018]. Wynik w skali PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie [CADTH 2018].</p>
	<p><b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b></p>	<p><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>PASI obliczano na podstawie stopnia rumienia, stwardnienia i złuszczenia zmian skórnych oraz obszaru wystąpienia łuszczycy (oceny dokonywano u chorych z łuszczycą obejmującą co najmniej 3% powierzchni ciała w momencie włączenia do badania).</p> <p>Był to drugorzędowy punkt końcowy oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<p><b>ADEPT (Mease 2005)</b></p>	<p><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>PASI obliczano na podstawie stopnia rumienia, stwardnienia i złuszczenia zmian skórnych oraz obszaru wystąpienia łuszczycy (oceny dokonywano u chorych z łuszczycą obejmującą co najmniej 3% powierzchni ciała w momencie włączenia do badania).</p> <p>Był to drugorzędowy punkt końcowy oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>EXCEED (McInnes 2020)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym testowanym w hierarchii statystycznej była odpowiedź PASI 90. Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu obejmowały odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PASI 75 lub 100.</p>		
	<b>FUTURE 2 (McInnes 2015)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi w 24. tygodniu były: <math>\geq 75\%</math> i <math>\geq 90\%</math> poprawa wskaźnika powierzchni i nasilenia łuszczycy (PASI75 i PASI90). Odpowiedzi PASI75 i PASI90 oceniano u chorych z <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała dotkniętych łuszczycą na początku badania.</p>		
	<b>FUTURE 3 (Nash 2018c)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 75 (u chorych z łuszczycą obejmującą <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała), odpowiedź PASI 90. Oceniane do 52 tygodnia.</p>		
	<b>FUTURE 4 (Kivitz 2019)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 75 (u chorych z łuszczycą obejmującą <math>\geq 3\%</math> powierzchni ciała), odpowiedź PASI 90. Oceniane w 16. tygodniu.</p>		
	<b>FUTURE 5 (Mease 2018)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>Inne hierarchiczne drugorzędowe punkty końcowe oceniane w 16 tygodniu obejmowały: odsetek chorych uzyskujących 75% lub 90% poprawę w stosunku do wartości początkowej w PASI75 i PASI90.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>GO-REVEAL</b> (Kavanaugh 2009)	<p align="center"><b><u>PASI 75</u></b></p> <p>PASI 75 (≥75% poprawa wyniku) oceniane wśród chorych z co najmniej 3% BSA dotkniętą łuszczycowym zajęciem skóry na początku badania.</p> <p>Oceniane w 24. i 52. tyg. badania.</p>		
	<b>IMPACT</b> (Antoni 2005a)	<p align="center"><b><u>PASI</u></b></p> <p>Ocenę zajęcia skóry dokonano za pomocą wskaźnika PASI. Maksymalny możliwy wynik PASI to 72.</p> <p>Oceny dokonano na początku badania oraz w 16. i 50. tyg.</p>		
	<b>IMPACT 2</b> (Antoni 2005b)	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>Aktywność łuszczycy oceniano za pomocą wskaźnika PASI na początku badania oraz w 2., 6., 14. i 24. tygodniu. Był to drugorzędowy punkt końcowy badania.</p>		
	<b>Mease 2000</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75</u></b></p> <p>Odsetek chorych, u których wystąpiła 75% poprawa w aktywności łuszczycy (PASI 75) była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Ocena w 12. tyg. badania.</p>		
	<b>Mease 2004a</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75</u></b></p> <p>PASI 75 był dodatkowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniany na początku badania i w tyg. 12.</p>		
	<b>OPAL Beyond</b> (Gladman 2017)	<p align="center"><b><u>PASI 75.</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 75% (PASI75), oceniona wśród chorych, u których na początku badania co najmniej 3% powierzchni ciała było dotknięte łuszczycą, a wynik PASI był większy niż 0.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: poprawę o <math>\geq 75\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wskaźnika PASI75 wśród chorych, którzy mieli co najmniej 3% powierzchni ciała dotknięte zmianami łuszczycowymi na początku badania. Oceniane w 12. i 24. tygodniu.</p>		
	<b>RAPID-PsA (Mease 2014)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90</u></b></p> <p>PASI75 był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania (oceniany u chorych z łuszczycowym zajęciem skóry <math>\geq 3\%</math> BSA). Oceniany na początku i w 12. tyg. badania.</p>		
	<b>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 100 był głównym drugorzędowym punktem końcowym. Odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75/90 był dodatkowym punktem końcowym. Oceniane w 16. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych uzyskujących odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</b>	<p align="center"><b><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI-75, PASI-90 lub PASI-100. Oceniane w 16. i 24. tyg. badania.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
<b>Jakość życia</b>					
<b>Wskaźnik HAQ-DI</b>	<b>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</b>	<p style="text-align: center;"><b>HAQ-DI</b></p> <p>HAQ-DI zgłaszany jest przez samych chorych. Oblicza się go jako średnią wyników w zakresie 0-3 w 8 następujących kategoriach: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i aktywność. Maksymalny wynik dla wszystkich pytań w każdej kategorii jest uznawany za wynik dla tej kategorii. Wynik HAQ-DI jest obliczany poprzez zsumowanie skorygowanych wyników kategorii i podzielenie przez liczbę kategorii, na które udzielono odpowiedzi. Nie można obliczyć HAQ-DI, jeśli badany nie ma wyników w co najmniej 6 kategoriach.</p> <p>W obu badaniach zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>	<p>Wyższe wyniki odzwierciedlają większą niepełnosprawność.</p> <p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca <math>\geq 0,35</math> pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].</p>	
	<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>				<p>W tym badaniu do oceny klinicznie istotnych zmian w HAQ DI zastosowano MCID dla zmian wewnątrz grupy terapeutycznej równe 0,3 [ADEPT (Gladman 207b)].</p>
	<b>ADEPT (Mease 2005)</b>	<p><b>HAQ-DI</b></p> <p>Wynik HAQ-DI był drugorzędowym punktem końcowym badania. Całkowite ustąpienie utraty funkcji stawów zdefiniowano jako wynik HAQ-DI=0.</p> <p>Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca <math>\geq 0,35</math> pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].</p>	
	<b>FUTURE 2 (McInnes 2015)</b>	<p><b>HAQ-DI</b></p> <p>Zmiana wyniku wskaźnika HAQ-DI od wizyty początkowej do 24 tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p>			
	<b>FUTURE 5 (Mease 2018)</b>	<p><b>HAQ-DI</b></p> <p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali HAQ-DI była innym drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w 16 tyg.</p>			

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Genovese 2007</b>	<p align="center"><b><u>HAQ-DI</u></b></p> <p>Wynik HAQ-DI był drugorzędowym punktem końcowym badania. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</b>	<p align="center"><b><u>HAQ</u></b></p> <p>Sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzono za pomocą kwestionariusza HAQ. Oceniany w 24. tyg. badania.</p>		
	<b>IMPACT (Antoni 2005a)</b>	<p align="center"><b><u>HAQ</u></b></p> <p>Oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowej. Ocena w 2., 6., 10., 14., 16., 18., 22., 30., 38, 46 i 50. tyg. badania.</p>		
	<b>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</b>	<p align="center"><b><u>HAQ-DI</u></b></p> <p>Oceniano zmianę wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej w 14. i 24 tyg. badania.</p>		
	<b>MAXIMISE (Baraliakos 2020)</b>	<p align="center"><b><u>HAQ-DI</u></b></p> <p>Wynik HAQ-DI w 12. tygodniu był dodatkowym punktem końcowym badania.</p>		
	<b>Mease 2000</b>	<p align="center"><b><u>HAQ</u></b></p> <p>Dodatkowy punkt końcowy dotyczący jakości życia mierzono za pomocą kwestionariusza HAQ. Oceniany w 24. tyg. badania.</p>		
	<b>Mease 2010</b>	<p align="center"><b><u>HAQ-DI</u></b></p> <p>HAQ-DI składa się z serii 20 pytań z 8 dziedzin (ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie i aktywność) związanych z funkcjonowaniem fizycznym wymaganych do zwykłych codziennych czynności. Wynik HAQ-DI mieści się w zakresie od 0 do 3.</p>		



Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu oceniano zmianę wyniku HAQ-DI do 48. tygodnia badania.		
	<b>OPAL Beyond (Gladman 2017)</b>	<b>HAQ-DI</b> Oceniano zmianę wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany na początku badania, w 2. tygodniu oraz w 1., 2., 3., 4. i 6. miesiącu badania.		Zmniejszenie o 0,35 punktu w stosunku do wartości wyjściowej jest uważane za najmniejszą zmianę, która jest klinicznie istotna dla chorych z ŁZS [OPAL Beyond (Gladman 2017)].
	<b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b>	<b>HAQ-DI</b> Oceniano zmianę wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w 12. i 24. tygodniu.		
	<b>RAPID-PsA (Mease 2014)</b>	<b>HAQ-DI</b> Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tyg. była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania.		Poprawę wyniku HAQ-DI oceniono przy użyciu 2 wartości MCID: wstępnie określonej zmiany wartości o 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej i ostatnio zaakceptowanego oszacowania MCID dla HAQ-DI (spadek o 0,35 punktu w stosunku do wartości wyjściowej) [RAPID-PsA (Mease 2014)].
	<b>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</b>	<b>HAQ-DI</b> Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu HAQ-DI była drugorzędowym punktem końcowym badania. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.		Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca $\geq 0,35$ pkt stanowi MCID [OPAL

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</b>	<p><b>HAQ-DI</b></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w HAQ-DI.</p> <p>Oceniany w 24. tyg. badania.</p>		Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].
Kwestionariusz SF-36	<b>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</b>	<p><b>SF-36</b></p> <p>Kwestionariusz składający się z 36 ogólnych pytań zdrowotnych i 2 części: fizycznej i psychicznej. Dla każdego komponentu wynik jest obliczany przy użyciu 8 subdomen: funkcjonowanie fizyczne, role fizyczne, ból ciała, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna i zdrowie psychiczne.</p>	Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.	W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o $\geq 5$ punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)]. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS i MSC wynosi $\geq 2,5$ punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].
	<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>	<p>W obu badaniach zmiana wyniku SF-36 względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym kontrolowanym wielokrotnie.</p> <p>W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 12 tyg. badania.</p>		
	<b>ADEPT (Mease 2005)</b>	<p><b>SF-36</b></p> <p>Wynik SF-36 był drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Genovese 2007</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Wynik SF-36 był drugorzędowym punktem końcowym badania. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		<p>W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o <math>\geq 5</math> punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)]. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS i MSC wynosi <math>\geq 2,5</math> punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].</p>
	<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzono za pomocą SF-36. Oceniano w 14. tyg. badania.</p>		
	<b>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Wynik kwestionariusza SF-36 oceniano na początku badania oraz w 14. i 24 tygodniu.</p>		
	<b>Mease 2010</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Dodatkowy punkt końcowy dotyczący jakości życia mierzono za pomocą kwestionariusza SF-36. Oceniany do 48 tygodnia badania.</p>		
	<b>OPAL Beyond (Gladman 2017)</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Oceniano zmianę w stosunku do wartości początkowej wyniku SF-36 w wersji 2. Punkt końcowy oceniany w 12. tygodniu badania.</p>		
	<b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Wynik SF-36 był drugorzędowym punktem końcowym badania. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<b>RAPID-PsA (Mease 2014)</b>	<p align="center"><b><u>SF-36</u></b></p> <p>Zmiana wyniku SF-36 w 24. tyg. badania była drugorzędowym punktem końcowym.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>SPIRIT-P1</b> (Mease 2017b)	<b>SF-36</b> Oceniano zmianę wyniku SF-36 w 12. i 24. tyg. badania.		W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o $\geq 5$ punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)]. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS i MSC wynosi $\geq 2,5$ punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].
	<b>SPIRIT-P2</b> (Nash 2017)	<b>SF-36</b> Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w SF-36. Oceniany w 24. tyg. badania.		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	<b>SELECT-PsA 1</b> (ab. konf. McInnes 2020)	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały u chorych, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę badanego leku. Oceniane do 24. tygodnia badania.	Wzrost liczby ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].
	<b>SELECT-PsA 2</b> (Mease 2020)			
	<b>ADEPT</b> (Mease 2005)	Bezpieczeństwo oceniano m.in. pod kątem zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez chorych. Oceniane w 24. tygodniu.		
	<b>FUTURE 2</b> (McInnes 2015)	W analizach bezpieczeństwa oceniano m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). Oceniane w 16. tygodniu.		
	<b>FUTURE 3</b> (Nash 2018c)	Oceny bezpieczeństwa obejmowały m.in. ocenę wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).		
	<b>FUTURE 5</b> (Mease 2018)	Ogólne bezpieczeństwo i tolerancję sekukinumabu w ciągu 24 tygodni oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		niepożądanych (AE), ciężkich AE (SAE), ocen laboratoryjnych i parametrów życiowych.		
	<b>Genovese 2007</b>	Bezpieczeństwo m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane rejestrowano przez cały czas trwania badania.		
	<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</b>	Oceny bezpieczeństwa obejmowały m.in. częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.		
	<b>IMPACT (Antoni 2005a)</b>	W ramach monitorowania profilu bezpieczeństwa raportowano zdarzenia niepożądane, ciężkość i nasilenie.		
	<b>MAXIMISE (Baraliakos 2020)</b>	Analizy bezpieczeństwa obejmowały m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszone do wizyty w 52 tygodniu włącznie dla każdego chorego, który otrzymał co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
	<b>Mease 2004a</b>	Wszyscy pacjenci, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.		
	<b>OPAL Beyond (Gladman 2017)</b>	Oceny bezpieczeństwa obejmowały m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane.		
	<b>OPAL Broaden (Mease 2017a)</b>	Bezpieczeństwo oceniano m.in. pod kątem występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych.		
	<b>SPIRIT-H2H (Mease 2020c,</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w tym ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia, które po raz pierwszy wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Smolen 2020b)</b>	dawki badanego leku oraz w dniu ostatniej wizyty w okresie leczenia lub przed nią.		
	<b>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</b>	Oceny bezpieczeństwa obejmowały m.in. występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych.		
	<b>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</b>	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności oceniano podczas zaplanowanych wizyt w ramach badania (tygodnie 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24). Oceniano m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane.		

---

### 4.6.3. Ocena jakości informacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane.

Jakość badań włączonych do analizy została oceniona jako wysoka. Ryzyko błędu systematycznego dla ocenianych badań zostało ocenione jako niskie lub nieznanne. Ocena niejasnego ryzyka dotyczyła najczęściej domen dotyczących zaślepienia oraz ukrycia kodu randomizacji. Wynikało to w dużej mierze z braku szczegółowych informacji dotyczących tych domen we włączonych publikacjach. Nie zaobserwowano domen o wysokim ryzyku błędu systematycznego dla włączonych badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---





Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów	Ogólne ryzyko
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>								
<i>MAXIMISE (Baraliakos 2020)</i>								
<i>Mease 2000</i>								
<i>Mease 2004a</i>								
<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>								
<i>OPAL Broaden (Mease 2017a)</i>								
<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>								
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>								
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>								
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>								

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

## 4.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z lekami biologicznymi wskazanymi jako komparatory dla UPA w leczeniu ŁZS włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej ocenie (Rozdział 4.6.1).

Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi ACR20;
- częstość występowania odpowiedzi ACR50;
- częstość występowania odpowiedzi ACR70;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 75;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 90;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 100;
- zmiana w kwestionariuszu HAQ-DI;
- zmiana w kwestionariuszu FACIT-F.

W ramach NMA przedstawiono dane ciągłe i dychotomiczne. Dane ciągłe obejmowały średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych w tygodniach 12-16 dla HAQ-DI oraz SF-36. W ramach dychotomicznych zmiennych analizowano odsetek chorych osiągających odpowiedź ACR i PASI w czasie 12-16 oraz 24 tygodni obserwacji.

Głównym założeniem NMA było przeprowadzenie jej dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni. Przyjęte okresy obserwacji wynikają z faktu, iż zgodnie z zapisami zawartymi w *Programie lekowym B.35* i ChPL-ach dla każdego leku biologicznego wskazany jest okres, po którym należy ocenić odpowiedź na leczenie.

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa.

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

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

$$\bullet \quad p(H_i | I)$$

- p – prawdopodobieństwo
- $H_i$  – zdanie deklaruje słuszność i-tej hipotezy
- I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

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

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI<sup>10</sup> nie przekracza punktu wyznaczającego równoważność analizowanych interwencji.

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

---

<sup>10</sup> przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

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

W celu przeprowadzenia NMA z wykorzystaniem metody Bayesa należało zdefiniować rozkłady prawdopodobieństw, aby powiązać dane z odpowiednimi parametrami modeli. Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

W niniejszej analizie wyniki NMA dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawiono jako względne współczynniki ryzyka (RR). RR reprezentuje wzrost lub spadek ryzyka (prawdopodobieństwa) wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu z inną. W przypadku miar względnych (RR) efekty są ograniczone względem zera. W takich przypadkach istotność można określić na podstawie przedziałów, które są większe lub mniejsze od 1. Wartości parametru RR >1 sugerują przewagę interwencji badanej względem komparatora w odniesieniu do danego punktu końcowego.

W przypadku dla oszacowania parametrów NMA brakujące wartości SD oszacowano na podstawie danych z innych badań [Furukawa 2006]. Z kolei brakujące dane liczebności N dla punktu końcowego SF-36 przyjęte zostały na poziomie danych N dla punktu końcowego HAQ-DI.

## 4.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych do NMA została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- 
- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Rinvoq™]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;
  - wyniki NMA przedstawiono dla porównania UPA vs komparatory (SEK, ADA, ETA, CER, INF, IKS, GOL oraz TOF);
  - ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 16.9);
    - uwzględniano wyniki dla następujących okresów obserwacji: 12-16 tygodni w przypadku UPA i 12-16 tygodni w przypadku komparatorów;
  - dane ekstrahowano dla okresu indukcji zgodnie z ChPLami dla poszczególnych leków, a dodatkowo w celu długookresowej oceny skuteczności/utrzymywania się uzyskanych efektów terapeutycznych w czasie analizowano również dane uwzględniające 24 tygodnie terapii;
  - uwzględniano wyniki dla 24 tygodni obserwacji zarówno dla UPA jak i komparatorów, z zastrzeżeniem, że nie włączano wyników po rerandomizacji i po zmianie leczenia;
  - jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna z zapisami ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych.
-

## 5. Ocena skuteczności UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA z komparatorami, wykonano metaanalizę sieciową. Wyniki analizowano dla 12-16 i 24 tygodni okresu obserwacji dla UPA (analiza podstawowa) oraz 12-16 i 24 tygodni obserwacji dla komparatorów. Horyzont ten odpowiada okresowi zdefiniowanemu w *Programie lekowym B.35* i w ChPL analizowanych produktów leczniczych, po którym w przypadku braku efektów należy rozważyć przerwanie terapii. Dodatkowo, w części badań po tym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancję czynną.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- częstość występowania odpowiedzi ACR20;
- częstość występowania odpowiedzi ACR50;
- częstość występowania odpowiedzi ACR70;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 75;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 90;
- częstość występowania odpowiedzi PASI 100;

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej dla leków biologicznych uwzględnionych w konstrukcji sieci aktualnie objętymi finansowaniem w ramach *Programu lekowego* a następnie wyniki NMA wraz z ich omówieniem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej. Dane te przedstawiono w formie tabelarycznej dla okresu obserwacji

wynoszącego 12-16 i 24 tygodnie w przypadku UPA oraz danych dla komparatorów. Nie opracowywano interpretacji poniższych danych, gdyż nie stanowią one co do zasady wyników analizy.

Szczegółowe dane zaprezentowano w rozdziałach poniżej.

### 5.1.1. Odpowiedź ACR

Dane dla ACR przedstawiono w formie tabelarycznej dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w przypadku UPA oraz 12-16 tygodni w przypadku danych dla komparatorów.

#### 5.1.1.1. ACR20 – 12-16 tyg.

**Tabela 13.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ACR20 w czasie 12-16 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
						■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]		■	■	■		■	■	■	
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]		■	■	■		■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]		■	■	■			■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]		■	■	■			■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]		■	■	■			■	■	■





Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■				
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]











Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

**5.1.2.2. PASI75 – 24 tyg.**

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI75 w czasie 24 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]



### 5.1.2.3. PASI90 – 12-16 tyg.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI90 w czasie 12-16 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

**5.1.2.4. PASI90 – 24 tyg.**

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI90 w czasie 24 tygodni**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n	%	N	Referencja	n	%	N
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]









## 5.2. Wyniki NMA

### 5.2.1. Analiza podstawowa

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji.

Analiza wyników metaanalizy sieciowej została przedstawiona w postaci parametru RR oraz 95% przedziałów wiarygodności (CrI). RR reprezentuje wzrost lub spadek ryzyka (prawdopodobieństwa) wystąpienia zdarzenia w jednej grupie w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadku miar względnych (RR) efekty są ograniczone względem zera. W takich przypadkach istotność można określić na podstawie przedziałów, które są większe lub mniejsze od 1. Wartości parametru RR >1 sugerują przewagę interwencji badanej względem komparatora w odniesieniu do danego punktu końcowego.

Wyniki NMA zestawiono zgodnie z okresami obserwacji w badaniach klinicznych dla 12-16 i 24 tyg. Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonymu w *Programie lekowym* i odpowiednich ChPL dla poszczególnych leków, po którym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii. W przypadku opcji terapeutycznych, dla których rozpatrywano więcej niż 1 dawkowanie (tj. dla SEK) dane oceniano łącznie dla obu dawek.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wraz z ich omówieniem.

#### 5.2.1.1. Odpowiedź ACR20

Na podstawie parametrów RR i 95% CrI [REDACTED] między UPA, a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20. W przypadku porównania 12-16 tyg. z ADA, CER, IKS, SEK i TOF wielkości efektów [REDACTED]. Z kolei dla porównań z ETA, INF oraz GOL wyniki wskazują na niższą skuteczność UPA z granicznym poziomem istotności statystycznej. Na podstawie parametru RR i 95% CrI nie wykazano istotnych różnic między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20 w 24 tyg. Wyniki porównań wskazują na przewagę UPA względem ADA, ETA oraz IKS.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR20 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK	TOF
UPA								

**Tabela 29.**

**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR20 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
UPA							

### 5.2.1.2. Odpowiedź ACR50

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [redacted] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR50.

W przypadku porównania 12-16 tyg. z ADA, CER, IKS oraz TOF wielkości efektów były wyższe u chorych stosujących UPA.

Z kolei wartości parametrów OR uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wskazują na [redacted].

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR50 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK	TOF
UPA								

**Tabela 31.**

**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR50 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



UPA								
-----	--	--	--	--	--	--	--	--

### 5.2.1.3. Odpowiedź ACR70

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [redacted] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR70.

Wielkość efektu zdrowotnego uzyskiwanego przez chorych poddanych terapii UPA w czasie 12 tygodni był wyższy w porównaniu z tym, jaki uzyskali chorzy leczeni ADA, ETA, GOL, CER, IKS, SEK oraz TOF w czasie 12-16 tygodni. W przypadku 24 tygodniowego okresu obserwacji wielkości efektów w grupie UPA były wyższe niż w przypadku wszystkim ocenianych komparatorów. W przypadku porównania z ETA wynik [redacted] Wynika to z faktu niskiego wyniku skuteczności w badaniu dla ETA, w związku z tym w takich symulacjach metaanalizy dochodzi do uzyskania wartości wyjątkowo odstających od wartości faktycznych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR70 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK	TOF
UPA								

**Tabela 33.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR70 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
UPA							

#### 5.2.1.4. Odpowiedź PASI 75

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [REDACTED] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 12-16 tygodni, przy czym na podstawie parametru OR można wnioskować o wyższej skuteczności UPA w porównaniu z ADA, CER, SEK i TOF [REDACTED]. Pozostałe wyniki świadczą [REDACTED]. Podobne jak w przypadku ACR70 wynik PASI 75 dla ETA w 24 tyg. obserwacji również będzie wynikiem wyjątkowo odstającym od wartości faktycznych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 75 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK	TOF
UPA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 35.**  
Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 75 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
UPA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 5.2.1.5. Odpowiedź PASI 90

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [REDACTED] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 90 w obydwu okresach obserwacji. Wyjątkiem jest porównanie UPA względem INF w czasie 24 tygodni, gdzie uzyskane wyniki mogą świadczyć o [REDACTED].

Warto natomiast podkreślić, że uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni wartości parametrów RR wskazują na [REDACTED] UPA w porównaniu do chorych poddanych terapii ADA, GOL oraz SEK. W przypadku porównania dla CER duża wartość parametru RR wynika z faktu niskiego wyniku skuteczności w badaniu dla tego komparatora.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 90 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
UPA						

**Tabela 37.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 90 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	INF	GOL	CER	IKS	SEK
UPA						

### 5.2.1.6. Odpowiedź PASI 100

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [REDACTED] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 100, przy czym wynik uzyskany dla porównania UPA względem ADA w czasie 12-16 tygodni wskazuje na wyższe efekty zdrowotne uzyskiwane przez chorych stosujących UPA w porównaniu z komparatorem.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 100 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	IKS
UPA		

**Tabela 39.**  
**Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 100 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	IKS
UPA		

### 5.2.1.7. HAQ-DI

Na podstawie parametru MD i 95% CrI między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do zmiany w kwestionariuszu HAQ-DI. Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Wyniki porównań wskazują na przewagę UPA względem ETA.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Wyniki NMA dla HAQ-DI w czasie 12-16 tygodni w postaci MD (95% CrI)**

	ADA	ETA	GOL	CER	IKS	SEK	TOF
UPA							

### 5.2.1.8. SF-36

Na podstawie parametru MD i 95% CrI między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do zmiany w kwestionariuszu SF-36. Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia. Wyniki porównań wskazują na przewagę UPA względem ADA oraz TOF.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Wyniki NMA dla SF-36 w czasie 12-16 tygodni w postaci MD (95% CrI)**

	ADA	ETA	INF	GOL	CER	IKS	TOF
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

UPA							
-----	--	--	--	--	--	--	--

### 5.2.1.9. SAE

Na podstawie parametru RR i 95% CrI [redacted] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**

**Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI)**

	ADA	ETA	GOL	IKS	SEK
UPA					

## **6. Ocena skuteczności UPA względem PLC i ADA na podstawie badania *SELECT-PsA 1***

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów analiza skuteczności upadacytyribu 15 mg względem ADA i względem PLC została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *SELECT-PsA 1* (ab. konf. McInnes 2020) oraz uzupełniono ją danymi EMA 2021. Do badania włączani byli jedynie chorzy z aktywną postacią choroby (definiowaną jako  $\geq 3$  tkliwe stawy i  $\geq 3$  obrzęknięte stawy) z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh.

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- minimalna aktywność choroby;
- ocena w skali PASI;
- ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- ustąpienie zapalenia palców;
- ocena w skali sIGA;
- jakość życia;
- nasilenie bólu według oceny chorego;
- nasilenie zmęczenia;
- ocena objawów łuszczycy;
- progresja radiologiczna.

Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### **6.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

W badaniu *SELECT-PsA 1* oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenia zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 oraz ACR 70.

### 6.1.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – ocena UPA względem PLC

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w tyg. 12 dla UPA względem PLC była pierwszorzędnym punktem końcowym. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 303 (70,6%) z 429 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 153 (36,2%) z 423 chorych. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 24. tygodniu zanotowano wśród 73,4% chorych z grupy UPA 15 mg, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano 45,2% chorych. Analizowano, również wyniki ACR20 w 2 tyg. leczenia. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zanotowano u 28,2% chorych oraz u 12,1% chorych stosujących PLC. Dla wszystkich okresów obserwacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**

#### Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie UPA względem PLC

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR20</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	2 tyg.	121 (28,2)*	429	51 (12,1)*	423	2,87 (2,00; 4,11)	0,16 (0,11; 0,21)	7 (5; 9)	TAK p<0,001**
	12 tyg.	303 (70,6)*		153 (36,2)*		4,24 (3,18; 5,66)	0,34 (0,28; 0,41)	3 (2; 4)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	315 (73,4)*		191 (45,2)*		3,36 (2,52; 4,47)	0,28 (0,22; 0,35)	4 (3; 5)	TAK p<0,05**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.1.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – ocena UPA ADA

Odpowiedź wg kryteriów ACR20 była punktem końcowym, dla którego testowanie przeprowadzono w pierwszej kolejności z zastosowaniem hipotezy badawczej *non-inferiority*, a gdy ją potwierdzono (wartość p dla porównania UPA względem ADA wyniosła 0,001), kolejnym etapem była analiza z zastosowaniem hipotezy *superiority*. W przypadku odpowiedzi ACR20 w 12. tygodniu przeprowadzono analizę w celu oceny hipotezy *non-inferiority* każdej dawki UPA w porównaniu z ADA na podstawie różnicy w leczeniu po odjęciu placebo, przy użyciu statystyki testu Kocho z 3 ramionami. Test miał na celu wykazanie, że UPA zachowuje co najmniej 50% efektu ADA po odjęciu placebo.

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tyg. leczenia zanotowano u 303 (70,6%) z 429 chorych, z kolei w grupie chorych stosujących ADA 40 mg odpowiedź wykazano u 279 (65,0%) z 429 chorych. Przewaga UPA w porównaniu do ADA nie była istotna statystycznie. W 24 tyg. leczenia zanotowano również wyższy odsetek osiągnięcia odpowiedzi ACR20 wśród chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do ADA 40 mg. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Analizowano, również wyniki ACR20 w 2 tyg. leczenia. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zanotowano u 28,2% chorych oraz u 30,3% chorych stosujących ADA. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR20</b>									
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	2 tyg.	121 (28,2)*	429	130 (30,3)*	429	0,90 (0,67; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
	12 tyg.	303 (70,6)*		279 (65,0)*		1,29 (0,97; 1,72)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE**
EMA 2021								n/d	***



Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2021	24 tyg.	315 (73,4)*		288 (67,1)*		2,44 (1,83; 3,24)	0,20 (0,14; 0,27)	5 (4; 8)	TAK p<0,05 ^

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji p<0,0001 – non-inferiority

\*\*\*wartość podana w EMA p=0,0815 superiority

^wartość podana w publikacji

### 6.1.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – ocena UPA względem PLC

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 po 12 tygodniach zanotowano wśród 161 (37,5%) z 429 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 56 (13,2%) z 423 chorych. Natomiast po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 uzyskało odpowiednio 52,4 % chorych w grupie UPA 15 mg oraz 18,9% chorych z grupy PLC. Uzyskane wyniki świadczą o znamiennej statystycznie przewadze UPA nad PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – porównanie UPA względem PLC

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR50</b>									
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	12 tyg.	161 (37,5)*	429	56 (13,2)*	423	3,94 (2,80; 5,54)	0,24 (0,19; 0,30)	5 (4;6)	TAK p<0,001 **
EMA 2021	24 tyg.	225 (52,4)*		80 (18,9)*		4,73 (3,47; 6,44)	0,34 (0,28; 0,40)	3 (3; 4)	TAK p<0,05**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.1.4. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – ocena UPA względem ADA

W grupie chorych stosujących UPA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 po 12 tygodniach leczenia zanotowano u takiego samego odsetka (37,5%) chorych stosujących UPA jak w grupie stosującej ADA. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W grupie chorych stosujących UPA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 po 24 tygodniach leczenia zanotowano u 52,4% chorych z grupy UPA 15 mg oraz 44,3% w grupie stosującej ADA. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR50</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	161 (37,5)*	429	161 (37,5)*	429	1,00 (0,76; 1,32)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	225 (52,4)*		190 (44,3)*		1,39 (1,06; 1,82)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK p<0,05*

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.1.5. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – ocena UPA względem PLC

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 po 12 tygodniach zanotowano wśród 67 (15,6%) z 429 chorych, z kolei w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 10 (2,4%) z 423 chorych. Natomiast po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 zaobserwowano u 28,7% chorych z grupy UPA 15 mg oraz 5,2% chorych z grupy PLC. Analiza statystyczna wskazuje na znamienne statystycznie przewagę UPA nad PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR70</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	67 (15,6)*	429	10 (2,4)*	423	7,64 (3,88; 15,08)	0,13 (0,10; 0,17)	8 (6; 10)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	123 (28,7)*		22 (5,2)*		7,33 (4,55; 11,81)	0,23 (0,19; 0,28)	5 (4; 6)	TAK p<0,05**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.1.6. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – ocena UPA względem ADA

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 po 12 tygodniach zanotowano wśród 67 (15,6%) z 429 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących ADA 40 mg odpowiedź wykazano u 59 (13,8%) z 429 chorych. Natomiast po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 zaobserwowano u 28,7% chorych z grupy UPA 15 mg oraz 22,6% chorych z grupy ADA. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Odpowiedź ACR70</b>								
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	67 (15,6)*	429	59 (13,8)*	429	1,16 (0,79; 1,70)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	123 (28,7)*		97 (22,6)*		1,38 (1,01; 1,87)	0,06 (0,00; 0,12)	NIE***

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji p<0,001

\*\*\*wartość podana w publikacji p<0,05

## 6.2. Minimalna aktywność choroby (MDA)

W ramach oceny skuteczności przeprowadzonej w analizowanym badaniu oceniano także występowanie minimalnej aktywności choroby w czasie 24 tyg. MDA definiowane jest jako osiągnięte pięciu z siedmiu następujących pomiarów efektów zdrowotnych: TJC  $\leq 1$ ; SJC  $\leq 1$ ; PASI  $\leq 1$  lub BSA-Ps  $\leq 3\%$ .

### 6.2.1. Minimalna aktywność choroby – ocena UPA względem PLC

W czasie 24 tyg. terapii minimalną aktywność choroby stwierdzono u 36,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 12,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**

#### Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie UPA względem PLC

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Minimalna aktywność choroby</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	157 (36,6)*	429	52 (12,3)*	423	4,12 (2,90; 5,85)	0,24 (0,19; 0,30)	5 (4;6)	TAK $p < 0,001^{**}$

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.2.2. Minimalna aktywność choroby – ocena UPA względem ADA

W 24. tygodniu terapii minimalną aktywność choroby stwierdzono u 33,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 33,3% chorych w grupie ADA 40 mg. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**
**Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Minimalna aktywność choroby</b>								
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	157 (36,6)*	429	143 (33,3)*	429	1,15 (0,87; 1,53)	0,03 (-0,03; 0,10)	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.3. Ocena w skali PASI

Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie łuszczycowych zmian skórnych.

#### 6.3.1. Ocena w skali PASI – ocena UPA względem PLC

W 16. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 62,6%, 38,3% i 23,8% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 21,3%, 12,3% i 7,1% chorych w grupie PLC.

W 24. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 64,0%, 41,6% i 26,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 26,5%, 16,6% i 10,0% chorych w grupie PLC.

Chorzy leczeni UPA osiągnęli istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi PASI w stosunku do PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**
**Częstość występowania odpowiedzi PASI – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ocena w skali PASI 75</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	134 (62,6)*	214	45 (21,3)*	211	6,18 (4,02; 9,50)	0,41 (0,33; 0,50)	3 (2; 3)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	137 (64,0)*		56 (26,5)*		4,92 (3,26; 7,45)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 6)	TAK p<0,05**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ocena w skali PASI 90</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	82 (38,3)*	214	26 (12,3)*	211	4,42 (2,70; 7,25)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3 ;6)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	89 (41,6)*		35 (16,6)*		3,58 (2,28; 5,63)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (3; 6)	TAK p<0,05**
<b>Ocena w skali PASI 100</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. Konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	51 (23,8)*	214	15 (7,1)*	211	4,09 (2,22; 7,54)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK p<0,001**
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	57 (26,6)*		21 (10,0)*		3,28 (1,91; 5,65)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,05**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.3.2. Ocena w skali PASI – ocena UPA względem ADA

W 16. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 62,6%, 38,3% i 23,8% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 53,1%, 38,9% i 19,9% chorych w grupie ADA 40 mg.

W 24. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 64,0%, 41,6% i 26,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 58,8%, 45,0% i 27,5% chorych w grupie ADA 40 mg. Różnice istotne statystycznie na korzyść UPA odnotowano w stosunku do PASI 75.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**

#### **Częstość występowania odpowiedzi PASI – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ocena w skali PASI 75</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. Konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	134 (62,6)*	214	112 (53,1)*	211	1,48 (1,01; 2,18)	0,10 (0,00; 0,19)	10 (6; 500)	TAK
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	137 (64,0)*		124 (58,8)*		1,25 (0,84; 1,85)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ocena w skali PASI 90</b>									
EMA 2021	16 tyg.	82 (38,3)*	214	82 (38,9)*	211	0,98 (0,66; 1,44)	-0,01 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
	24 tyg.	89 (41,6)*		95 (45,0)*		0,87 (0,59; 1,28)	-0,03 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
<b>Ocena w skali PASI 100</b>									
EMA 2021	16 tyg.	51 (23,8)*	214	42 (19,9)*	211	1,26 (0,79; 2,00)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
	24 tyg.	57 (26,6)*		58 (27,5)*		0,96 (0,62; 1,47)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

## 6.4. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI

W badaniu *SELECT-PsA 1* ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem przyczepów ścięgniastych na początku badania. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych definiowano jako LEI=0.

### 6.4.1. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych – ocena UPA względem PLC

W 24. tygodniu terapii ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 53,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 32,4% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**
**Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	145 (53,7)*	270	78 (32,4)*	241	2,42 (1,69; 3,48)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK p<0,001**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.4.2. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych – ocena UPA względem ADA

W 24. tygodniu terapii ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 53,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 47,2% chorych w grupie ADA 40 mg. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**
**Częstość występowania ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych</b>								
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	145 (53,7)*	270	125 (47,2)*	265	1,30 (0,93; 1,82)	0,07 (-0,02; 0,15)	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

### 6.5. Ustąpienie zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI

W badaniu *SELECT-PsA 1* ustąpienie zapalenia palców mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem palców na początku badania. Ustąpienie zapalenia palców definiowano jako LDI=0.



### 6.5.1. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych – ocena UPA względem PLC

W 24. tygodniu terapii ustąpienie zapalenia palców wystąpiło u 76,5% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 39,7% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**  
**Częstość ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ustąpienie zapalenia palców</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	104 (76,5)*	136	50 (39,7)*	126	4,94 (2,90; 8,42)	0,37 (0,26; 0,48)	3 (2; 4)	TAK p<0,001**

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.5.2. Ustąpienie zapalenia palców – ocena UPA względem ADA

W 24. tygodniu terapii ustąpienie zapalenia palców wystąpiło u 76,5% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 74,0% chorych w grupie ADA 40 mg. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ustąpienie zapalenia palców</b>								
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	104 (76,5)*	136	94 (74,0)*	127	1,14 (0,65; 2,00)	0,02 (-0,08; 0,13)	NIE

\*obliczono na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

## 6.6. Ocena w skali sIGA

W badaniu *SELECT-PsA 1* mierzono częstość występowania wyniku sIGA=0 lub 2, przy co najmniej 2-punktowej poprawie w porównaniu z wartością początkową

### 6.6.1. Ocena w skali sIGA – ocena UPA względem PLC

W 16. tygodniu terapii odpowiedź sIGA wystąpiła odpowiednio u 41,9% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 10,9% chorych w grupie PLC. Chorzy leczeni UPA osiągnęli istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi sIGA w porównaniu z PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ocena w skali sIGA								
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	16 tyg.	b/d (41,9)*	b/d	b/d (10,9)*	b/d	n/o*	n/o*	TAK p <0,001**

\*n/o – niemożliwe do obliczenia

\*\*wartość podana w publikacji

### 6.6.2. Ocena w skali sIGA – ocena UPA względem ADA

W 16. tygodniu terapii odpowiedź sIGA wystąpiła odpowiednio u 41,9% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 38,5% chorych w grupie ADA 40 mg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ocena w skali sIGA								
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	16 tyg.	b/d (41,9)*	b/d	b/d (38,5)*	b/d	n/o**	n/o**	b/d

\*wartość podana w publikacji

\*\* n/o – niemożliwe do obliczenia

## 6.7. Jakość życia

### 6.7.1. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,42 i -0,14 pkt). W 24. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości wyjściowych również była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,51 i -0,19 pkt). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno po 12 jak i 24 tygodniach badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**

**Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	-0,42 (b/d)	404	-0,14 (b/d)	392	n/o	TAK p <0,001*
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	-0,51 (b/d)		-0,19 (b/d)			TAK p <0,05*

\*wartość podana w publikacji

### 6.7.2. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,42 i -0,34 pkt). W 24. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej

niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,51 i -0,39 pkt). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Zmiana wyniku wg kwestionariusza HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	-0,42 (b/d)	404	-0,34 (b/d)	406	n/o	TAK p<0,05*
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	-0,51 (b/d)		-0,39 (b/d)			TAK p<0,05*

\*wartość podana w publikacji

### 6.7.3. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 7,9 i 3,2 pkt). W 24. tygodniu terapii zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 9,82 i 4,26 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**
**Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana w kwestionariuszu SF-36 PCS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	7,86 (b/d)	b/d	3,219 (b/d)	b/d	n/o	TAK p<0,001*
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	9,82 (b/d)		4,26 (b/d)			TAK p<0,05*

\* wartość podana w publikacji

#### 6.7.4. Zmiana w kwestionariuszu SF-36 PCS – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 7,9 i 6,8 pkt). W 24. tygodniu terapii zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 9,82 i 7,80 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**
**Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana w kwestionariuszu SF-36 PCS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	7,86 (b/d)	b/d	6,82 (b/d)	b/d	n/o	b/d
<i>EMA 2021</i>	24 tyg.	9,82 (b/d)		7,80 (b/d)			

## 6.8. Nasilenie bólu według oceny chorego

### 6.8.1. Zmiana oceny bólu w skali NRS – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana oceny w skali NRS przez chorego względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -2,3 i -0,9 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali NRS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**

**Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana oceny bólu w skali NRS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	-2,3 (b/d)	404	-0,9 (b/d)	392	n/o	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

### 6.8.2. Zmiana oceny bólu w skali NRS – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana oceny w skali NRS przez chorego względem wartości wyjściowych była taka sama w grupie badanej jak w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła -2,3 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali mTSS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**
**Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana oceny bólu w skali NRS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	-2,3 (b/d)	404	-2,3 (b/d)	406	n/o	NIE*

\*informacja podana w publikacji

## 6.9. Nasilenie zmęczenia

### 6.9.1. Zmiana oceny zmęczenia – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana oceny w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 6,3 i 2,8 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 65.**
**Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali FACIT-F</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	6,3 (b/d)	b/d	2,8 (b/d)	b/d	n/o	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

### 6.9.2. Zmiana oceny zmęczenia – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana oceny w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 6,3 i 5,7 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F

względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 66.**  
**Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali FACIT-F							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	12 tyg.	6,3 (b/d)	b/d	5,7 (b/d)	b/d	n/o	b/d

## 6.10. Ocena objawów łuszczycy

W ramach badania *SELECT-PsA 1* oceniano objawy łuszczycy na podstawie kwestionariusza SAPS będącego 11-punktowa samoocena objawów łuszczycy.

### 6.10.1. Zmiana w kwestionariuszu SAPS – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12. tygodniu terapii zmiana w kwestionariuszu SAPS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -25,3 i -8,2 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali SAPS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 67.**
**Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana w kwestionariuszu SAPS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	-25,3 (b/d)	b/d	-8,2 (b/d)	b/d	n/o	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

### 6.10.2. Zmiana w kwestionariuszu SAPS – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 12 tygodniu terapii zmiana w kwestionariuszu SAPS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -25,3 i -22,7 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali SAPS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 68.**
**Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana w kwestionariuszu SAPS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	16 tyg.	-25,3 (b/d)	b/d	-22,7 (b/d)	b/d	n/o	b/d

## 6.11. Progresa radiologiczna

### 6.11.1. Wynik w skali mTSS – ocena UPA względem z PLC

W stawach chorych na ŁZS dochodzi do zaburzeń przebudowy kości. Obserwuje się procesy nowotworzenia kości oraz ubytku tkanki chrzęstnej i kostnej. Najbardziej charakterystycznymi w przypadku ŁZS w badaniu radiologicznym jest występowanie m.in. nadżerek, osteolizy,

zwężenie szpary stawowej. Wartości skali mTSS mieszczą się w zakresie od 0 do 528, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia stawów.

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 24. tygodniu terapii zmiana wyniku całkowitej oceny w skali mTSS względem wartości wyjściowych była większa w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 0,25 i -0,04 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali mTSS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia. Chorzy leczeni UPA 15 mg osiągnęli istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi zahamowania progresji radiologicznej w stosunku do PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 69.**

**Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS i jej składowych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana całkowitej oceny w skali mTSS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	-0,04 (b/d)	391	0,25 (b/d)	372	n/o	TAK p <0,001*
<b>Zmiana wyniku oceny nadżerek ES</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	-0,03 (b/d)	391	0,12 (b/d)	372	n/o	TAK p <0,001*
<b>Zmiana wyniku oceny zwężenia szpary stawowej</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	0 (b/d)	391	0,1 (b/d)	372	n/o	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

### 6.11.2. Wynik w skali mTSS – ocena UPA względem ADA

W badaniu *SELECT-PsA 1* w 24. tygodniu terapii zmiana wyniku całkowitej oceny w skali mTSS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,04 i 0,01 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali mTSS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 70.**

**Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS i jej składowych – porównanie UPA względem ADA**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		ADA 40 mg		MD (SD)	IS
		Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N		
<b>Zmiana całkowitej oceny w skali mTSS</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	-0,04 (b/d)	391	0,01 (b/d)	384	n/o	b/d
<b>Zmiana wyniku oceny nadżerek ES</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	-0,03 (b/d)	391	0,01 (b/d)	384	n/o	b/d
<b>Zmiana wyniku oceny zwężenia szpary stawowej</b>							
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	0 (b/d)	391	-0,02 (b/d)	384	n/o	b/d

## **7. Ocena skuteczności UPA względem PLC na podstawie badania *SELECT-PsA 2***

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów analiza skuteczności upadacytyribu 15 mg względem PLC została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania *SELECT-PsA 2* (Mease 2020). Do badania włączani byli jedynie chorzy z aktywną postacią choroby (definiowaną jako  $\geq 3$  tkliwe stawy i  $\geq 3$  obrzęknięte stawy) z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden biologiczny LMPCh.

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- minimalna aktywność choroby;
- ocena w skali PASI;
- ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych;
- ustąpienie zapalenia palców;
- ocena w skali sIGA;
- jakość życia;
- nasilenie zmęczenia;
- ocena objawów łuszczycy.

Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

## 7.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

W badaniu *SELECT-PsA 2* oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenia zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 oraz ACR 70.

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w tyg. 12 dla UPA względem PLC była pierwszorzędnym punktem końcowym. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 120 (56,9%) z 211 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 51 (24,1%) z 212 chorych. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 24. tygodniu zanotowano wśród 59,2% chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 20,3% chorych. Analizowano również wyniki ACR20 w 2 tyg. leczenia. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zanotowano u 32,7% chorych oraz u 10,8% chorych stosujących PLC. Dla obu okresów obserwacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA.

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 12. tygodniu zanotowano wśród 67 (31,8%) z 211 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 10 (4,7%) z 212 chorych. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24. tygodniu zanotowano wśród 38,4% chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 9,4% chorych.

W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 w 12. tygodniu zanotowano wśród 18 (8,5%) z 211 chorych, z kolei w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 1 (0,5%) z 212 chorych. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 w 24. tygodniu zanotowano wśród 19,4% chorych, z kolei w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 0,9% chorych.

Wykazano znamienne statystycznie wyniki na korzyść upadacytynibu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 71.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ACR20</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	2 tyg.	69 (32,7)	211	23 (10,8)	212	3,99 (2,37; 6,71)	0,22 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK p <0,001**
	12 tyg.	120 (56,9)		51 (24,1)		4,16 (2,75; 6,31)	0,33 (0,24; 0,42)	4 (3; 5)	TAK p <0,001**
	24 tyg.	125 (59,2)*		43 (20,3)*		5,71 (3,71; 8,81)	0,39 (0,30; 0,48)	3 (3; 4)	TAK p ≤0,05**
<b>Odpowiedź ACR50</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	67 (31,8)	211	10 (4,7)	212	9,40 (4,68; 18,89)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK p <0,001**
	24 tyg.	81 (38,4)*		20 (9,4)*		5,98 (3,49; 10,24)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK p ≤0,05**
<b>Odpowiedź ACR70</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	18 (8,5)	211	1 (0,5)	212	19,68 (2,60; 148,81)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK p <0,001**
	24 tyg.	41 (19,4)*		2 (0,9)*		25,32 (6,04; 106,20)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)	TAK p ≤0,05**

\*obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji

## 7.2. Minimalna aktywność choroby (MDA)

W ramach oceny skuteczności przeprowadzonej w analizowanym badaniu oceniano także osiągnięcie przez chorych minimalnej aktywności choroby w 24 tyg. MDA definiowano jako osiągnięcie pięciu z siedmiu następujących pomiarów efektów zdrowotnych: TJC  $\leq 1$ ; SJC  $\leq 1$ ; PASI  $\leq 1$  lub BSA-Ps  $\leq 3\%$ .

W 24 tyg. terapii minimalną aktywność choroby stwierdzono u 25,1% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 2,8% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 72.**  
**Częstość osiągnięcia przez chorych minimalnej aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Minimalna aktywność choroby</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	53 (25,1)	211	6 (2,8)	212	11,52 (4,83; 27,47)	0,22 (0,16; 0,29)	5 (4; 7)	TAK p<0,001*

\* wartość podana w publikacji

## 7.3. Ocena w skali PASI

Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie łuszczycowych zmian skórnych. W 16. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 52,3%, 34,6% i 25,4% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 16,0%, 8,4% i 6,1% chorych w grupie PLC. Chorzy leczeni UPA osiągnęli istotnie statystycznie częściej odpowiedzi PASI w stosunku do PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 75</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	16 tyg.	68 (52,3)	130	21 (16,0)	131	5,75 (3,22; 10,26)	0,36 (0,26; 0,47)	3 (3; 4)	TAK p<0,001**
	24 tyg.	70 (53,8)*		25 (19,1)*		4,95 (2,84; 8,62)	0,35 (0,24; 0,46)	3 (3; 5)	TAK p≤0,05**
<b>Odpowiedź PASI 90</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	16 tyg.	45 (34,6)*	130	11 (8,4)*	131	5,78 (2,82; 11,81)	0,26 (0,17; 0,36)	4 (3; 6)	TAK p≤0,05**
	24 tyg.	47 (36,2)*		9 (6,9)*		7,68 (3,57; 16,51)	0,29 (0,20; 0,39)	4 (3; 5)	TAK p≤0,05**
<b>Odpowiedź PASI 100</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	16 tyg.	33 (25,4)*	130	8 (6,1)*	131	5,23 (2,31; 11,84)	0,19 (0,11; 0,28)	6 (4; 10)	TAK p≤0,05**
	24 tyg.	29 (22,3)*		6 (4,6)*		5,98 (2,39; 14,97)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p≤0,05**

\*obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

\*\*wartość podana w publikacji



## 7.4. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych na podstawie wskaźnika LEI

W badaniu *SELECT-PsA 2* ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem przyczepów ścięgniastych na początku badania. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych definiowano jako LEI=0.

W 12. tygodniu terapii ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 39,1% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 20,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 74.**

### Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem PLC

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (LEI=0)</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	52 (39,1)	133	29 (20,1)	144	2,55 (1,49; 4,35)	0,19 (0,08; 0,30)	6 (4; 13)	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

## 7.5. Ustąpienie zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI

W badaniu *SELECT-PsA 2* ustąpienie zapalenia palców mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem palców na początku badania. Ustąpienie zapalenia palców definiowano jako LDI=0.

W 12 tygodniu terapii ustąpienie zapalenia palców wystąpiło u 63,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 35,9% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 75.**  
**Częstość ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ustąpienie zapalenia palców (LDI=0)									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	35 (63,6)	55	23 (35,9)	64	3,12 (1,47; 6,60)	0,28 (0,10; 0,45)	4 (3; 10)	TAK p <0,001*

\* wartość podana w publikacji

## 7.6. Ocena w skali sIGA

W badaniu *SELECT-PsA 2* mierzono częstość występowania wyniku sIGA=0 lub 2, przy co najmniej 2-punktowej poprawie w porównaniu z wartością początkową.

W 16. tygodniu terapii odpowiedź sIGA wystąpiła odpowiednio u 36,8% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 9,2% chorych w grupie PLC. Chorzy leczeni UPA osiągnęli istotnie statystycznie częściej odpowiedzi sIGA w porównaniu z PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**  
**Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ocena w skali sIGA									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	16 tyg.	63 (36,8)	171	15 (9,2)	163	5,76 (3,11; 10,65)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK p <0,001*

\*wartość podana w publikacji

## 7.7. Jakość życia

### 7.7.1. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 2* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,30 i -0,10 pkt). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 77.**

**Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w 12 tyg. w stosunku do wartości początkowej – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w skali HAQ-DI							
<i>SELECT-PsA 2</i> (Mease 2020)	12 tyg.	-0,30 (-0,37; -0,24)	199	-0,10 (-0,16; -0,03)	180	-0,21 (-0,30; -0,12)*	TAK p<0,001*

\* wartość podana w publikacji

#### 7.7.1.1. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS – ocena UPA względem PLC

W badaniu *SELECT-PsA 2* w 12. tygodniu terapii zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 5,2 i 1,6 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**

**Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS							
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	5,2 (4,1; 6,2)	201	1,6 (0,6; 2,7)	185	3,5 (2,1; 5,0)*	TAK p<0,001*

\*wartość podana w publikacji

## 7.8. Nasilenie zmęczenia

W badaniu *SELECT-PsA 2* w 12. tygodniu terapii zmiana oceny w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 5,0 i 1,3 pkt). Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 79.**

**Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w skali FACIT-F							
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	12 tyg.	5,0 (3,8; 6,1)	201	1,3 (0,1; 2,5)	184	3,7 (2,0; 5,4)*	TAK p<0,001*

\*wartość podana w publikacji

## 7.9. Ocena objawów łuszczycy

W ramach badania *SELECT-PsA 2* oceniano objawy łuszczycy na podstawie kwestionariusza SAPS będącego 11-punktową samooceną objawów łuszczycy.

W badaniu *SELECT-PsA 2* w 16. tygodniu terapii zmiana w kwestionariuszu SAPS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -24,4 i -1,5 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali SAPS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 80.**

**Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem PLC**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 15 mg		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<b>Zmiana w kwestionariuszu SAPS</b>							
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	16 tyg.	-24,4 (-27,5; -21,2)	191	-1,5 (-4,7; 1,8)	182	-22,9 (-27,4; -18,4)*	TAK p<0,001*

\*wartość podana w publikacji

---

## **8. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC i ADA na podstawie badania *SELECT-PsA 1***

Analizę bezpieczeństwa upadacytynibu 15 mg w porównaniu z PLC i upadacytynibu 15 mg w porównaniu z ADA 40 mg przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *SELECT-PsA 1* (publikacja *ab. konf. McInnes 2020*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, dla którego dostępne były wyniki porównania dla grup.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

## 8.1. Zgony

### 8.1.1. Zgony – ocena UPA względem PLC

W czasie 24 tygodni obserwacji badania *SELECT-PsA 1* zaobserwowano 1 zgon w grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 81.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	429	1 (0,2)*	423	0,13 (0,003; 6,73)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE

\*zatrzymanie akcji serca (zgon orzeczony z nieznannej przyczyny)

### 8.1.2. Zgony – ocena UPA względem ADA

W czasie 24 tygodni obserwacji w badaniu *SELECT-PsA 1* nie zaobserwowano zgonów w żadnej z grup.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 82.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>SELECT-PsA 1</i> (ab. konf. <i>McInnes 2020</i> )	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	429	0 (0,0)	429	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

## 8.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

### 8.2.1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane – ocena UPA względem PLC

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni odnotowano u ok. 3% chorych w każdej z grup. Ponadto, ciężkie zakażenia, zaobserwowano u 1,2% chorych w grupie UPA 15 mg oraz 0,9% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 83.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	14 (3,3)	429	13 (3,1)	423	1,06 (0,49; 2,29)	0,002 (-0,02; 0,03)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zakażenie	5 (1,2)	429	4 (0,9)	423	1,24 (0,33; 4,63)	0,002 (-0,01; 0,02)	NIE

### 8.2.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane – ocena UPA względem ADA

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni odnotowano u ok. 3% chorych w każdej z grup. Ponadto, ciężkie zakażenia, zaobserwowano u 1,2% chorych w grupie UPA 15 mg oraz 0,7% chorych w grupie ADA 40 mg. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 84.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	14 (3,3)	429	16 (3,7)	429	0,87 (0,42; 1,81)	-0,005 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zakażenie	5 (1,2)	429	3 (0,7)	429	1,67 (0,40; 7,05)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE

### 8.3. Zdarzenia niepożądane

#### 8.3.1.1. Zdarzenia niepożądane – ocena UPA względem PLC

Ogółem, podczas 24 tygodni badania *SELECT-PsA 1* zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 67% chorych z grupy UPA 15 mg i ok. 60% chorych z grupy PLC, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 3% chorych w obu grupach. Zaobserwowano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie UPA 15 mg względem grupy PLC (odpowiednio 66,9% i 59,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w obu grupach), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 4% chorych w grupie PLC) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 1,4% chorych w grupie PLC). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych, zaburzeń czynności wątroby oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 85.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	24 tyg.	Ogółem	287 (66,9)	429	252 (59,6)	423	1,37 (1,04; 1,81)	0,07 (0,01; 0,14)	14 (7; 100)	TAK
		Prowadzące do przerwania stosowania badanego leku	13 (3,0)		13 (3,1)		0,99 (0,45; 2,15)	-0,0004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	24 tyg.	Zakażenia ogółem	169 (39,4)	429	140 (39,4)	423	1,31 (0,99; 1,74)	0,06 (-0,001; 0,13)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne*	1 (0,2)		0 (0,0)		7,28 (0,14; 367,25)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> **	4 (0,9)		3 (0,7)		1,32 (0,29; 5,92)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	24 tyg.	Nowotwór złośliwy (w tym NMSC)***	1 (0,2)	429	1 (0,2)	423	0,99 (0,06; 15,81)	-0,00 <sup>^^</sup> (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	24 tyg.	Anemia	3 (0,7)	429	4 (0,9)	423	0,74 (0,16; 3,32)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)	24 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	429	0 (0,0)	423	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zaburzenia czynności wątroby	39 (9,1)	429	16 (3,8)	423	2,54 (1,40; 4,63)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (11; 50)	TAK
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) (zatwierdzone) <sup>^</sup> o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	429	1 (0,2)	423	0,13 (0,003; 6,73)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (zatwierdzona) <sup>^^</sup>	0 (0,0)	429	1 (0,2)	423	0,13 (0,003; 6,73)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	38 (8,9)	429	6 (1,4)	423	6,75 (2,82; 16,15)	0,07 (0,05; 0,10)	14 (10;20)	TAK
		Neutropenia	4 (0,9)		1 (0,2)		3,97 (0,44; 35,68)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
		Limfopenia	6 (1,4)		5 (1,2)		1,19 (0,36; 3,92)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

\*UPA 15 mg: kandydoza cewki moczowej

\*\*wszystkie zdarzenia dotyczące miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i obejmowały 1–2 dermatomy

\*\*\*UPA 15 mg: rak neuroendokryny; PLC: rak podstawnomórkowy

<sup>^</sup>PLC: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem

<sup>^^</sup>zakrzepica żył głębokich

<sup>^^^</sup>wartość 0,0000

### 8.3.1.2. Zdarzenia niepożądane – ocena UPA względem ADA

Ogółem, podczas 24 tygodni badania *SELECT-PsA 1* zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 67% chorych z grupy UPA 15 mg i 65% chorych z grupy ADA 40 mg, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 3% chorych w grupie UPA 15 mg oraz ok. 5% w grupie ADA 40 mg. Zaobserwowana częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w grupie UPA 15 mg vs 34% chorych w grupie ADA 40 mg), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 16% chorych w grupie ADA 40 mg) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg względem ok. 6% chorych w grupie ADA 40 mg). Wykazano znamienne statystycznie niższą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby u chorych poddanych terapii UPA w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 86.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	287 (66,9)	429	278 (64,8)	429	1,10 (0,83; 1,46)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Prowadzące do przerwania stosowania badanego leku	13 (3,0)		22 (5,1)		0,58 (0,29; 1,16)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zakażenia ogółem	169 (39,4)	429	146 (34,0)	429	1,26 (0,95; 1,66)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne*	1 (0,2)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> **	4 (0,9)		0 (0,0)		7,44 (1,04; 53,01)	0,01 (-0,0001; 0,02)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Nowotwór złośliwy (w tym NMSC)***	1 (0,2)	429	3 (0,7)	429	0,33 (0,03; 3,20)	-0,005 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Anemia	3 (0,7)	429	1 (0,2)	429	3,01 (0,31; 29,09)	0,005 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona)	0 (0,0)	429	0 (0,0)	429	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		ADA 40 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zaburzenia czynności wątroby	39 (9,1)	429	67 (15,6)	429	0,54 (0,36; 0,82)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) (zatwierdzone)^	0 (0,0)	429	2 (0,0)	429	0,14 (0,01; 2,16)	-0,005 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (zatwierdzone)^	0 (0,0)	429	2 (0,5)	429	0,14 (0,01; 2,16)	-0,005 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	38 (8,9)	429	24 (5,6)	429	1,64 (0,97; 2,79)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
		Neutropenia	4 (0,9)		10 (2,3)		0,39 (0,12; 1,27)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
		Limfopenia	6 (1,4)		1 (0,2)		6,07 (0,73; 50,64)	0,01 (-0,0004; 0,02)	n/d	NIE

\*UPA 15 mg: kandydoza cewki moczowej

\*\*wszystkie zdarzenia dotyczące miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i obejmowały 1–2 dermatomy

\*\*\*UPA 15 mg: rak neuroendokryny;

^ADA 40 mg: 1 zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, 1 zdarzenie mózgowo-naczyniowe

^^zakrzepica żył głębokich

## 9. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC na podstawie badania *SELECT-PsA 2*

Analizę bezpieczeństwa upadacytynibu 15 mg w porównaniu z PLC przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *SELECT-PsA 2* (publikacja Mease 2020).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, dla którego dostępne były wyniki porównania dla grup.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 9.1. Zgony

W czasie 24 tygodni obserwacji badania *SELECT-PsA 2* zaobserwowano 1 zgon w grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	211	1 (0,5)*	212	0,136 (0,003; 6,853)	-0,005 (-0,018; 0,008)	n/d	NIE

\*odnotowano jeden zgon w grupie placebo w związku z wypadkiem samochodowym.

### 9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni odnotowano u ok. 6% chorych w grupie UPA i ok 2% w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 88.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Ogółem	12 (5,7)	211	4 (1,9)	212	3,14 (0,99; 9,88)	0,04 (0,002; 0,07)	25 (14; 500)	TAK

### 9.3. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, podczas 24 tygodni badania *SELECT-PsA 2* zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 64% chorych z grupy UPA 15 mg i ok. 66% chorych z grupy PLC, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania udziału w badaniu wystąpiły u ok. 7% chorych w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 33% chorych w grupie UPA oraz ok. 34% w grupie PLC). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.



**Tabela 89.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24 tyg.	Ogółem	135 (64,0)	211	139 (65,6)	212	0,93 (0,63; 1,39)	-0,02 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE
		Prowadzące do przerwania stosowania badanego leku	15 (7,1)		11 (5,2)		1,40 (0,63; 3,12)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24 tyg.	Zakażenia ogółem	71 (33,6)	211	73 (34,4)	212	0,97 (0,65; 1,44)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenia	1 (0,5)		1 (0,5)		1,00 (0,06; 16,17)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	3 (1,4)		2 (0,9)		1,51 (0,25; 9,16)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24 tyg.	Nowotwory złośliwe ogółem	3 (1,4)	211	0 (0,0)	212	7,50 (0,78; 72,45)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
		NMSC	1 (0,5)		0 (0,0)		7,42 (0,15; 374,16)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy inny niż NMSC	2 (0,9)		0 (0,0)		7,46 (0,47; 119,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Chłoniak*	1 (0,5)		0 (0,0)		7,42 (0,15; 374,16)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
SELECT-PsA 2 (Mease 2020)	24 tyg.	Anemia	4 (1,9)	211	2 (0,9)	212	2,03 (0,37; 11,20)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Zaburzenia czynności wątroby	4 (1,9)	211	3 (1,4)	212	1,35 (0,30; 6,09)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) (zatwierdzone) <sup>^</sup> o ciężkim nasileniu <sup>**</sup>	1 (0,5)	211	0 (0,0)	212	7,42 (0,15; 374,16)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Niewydolność nerek	0 (0,0)	211	1 (0,5)	212	0,14 (0,003; 6,85)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (zatwierdzona) <sup>^</sup> ***	1 (0,5)	211	0 (0,0)	212	7,42 (0,15; 374,16)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	4 (1,9)	211	4 (1,9)	212	1,00 (0,25; 4,07)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Neutropenia	2 (0,9)		1 (0,5)		2,02 (0,18; 22,44)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Limfopenia	2 (0,9)		0 (0,0)		7,46 (0,47; 119,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

\*w ramieniu UPA 15 mg zidentyfikowano jeden przypadek nieprawidłowej morfologii limfocytów w trakcie leczenia; według badacza nie przeprowadzono dalszego rozpoznania

\*\* definiowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

\*\*\*definiowana jako zakrzepica żył głębokich i zator tętnicy płucnej

<sup>^</sup>adjudicated

## 10. Zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, tofacytytib) przeprowadzone na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących UPA (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w następujących kategoriach:

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia układu immunologicznego;
- zaburzenia endokrynologiczne;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*).

Z kategorii zaburzeń krwi w przypadku stosowania UPA jedynym raportowanym działaniem niepożądanym była neutropenia (odnotowana jako występująca często), natomiast w przypadku pozostałych leków były to dodatkowo leukopenia, niedokrwistość, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenia przebiegające z eozynofilią lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

Wśród chorych stosujących pozostałe, zawarte w porównaniu leki, z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania raportowano działania niepożądane takie jak: zwiększenie stężenia lipidów, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała, podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów czy hemosyderoza, podczas gdy wśród chorych stosujących UPA raportowano jedynie hipercholesterolemię (często) oraz hipertriglicydemię (niezbyt często).

W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano m.in. zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, astmę, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie kaszel (często).

U chorych przyjmujących inne rozpatrywane w zestawieniu leki wśród zaburzeń żołądka i jelit występowały m.in. bóle brzucha, nudności i wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, biegunka, zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy, nieswoiste zapalenia jelit, perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka. U chorych przyjmujących UPA również odnotowano występowanie jedynie nudności (często).

Wśród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych stosujących UPA raportowano jedynie trądzik (często). Tymczasem u chorych stosujących komparatory zgłaszano występowanie m.in. wysypki, pogorszenia się lub wystąpienia łuszczycy, świąd, zapalenie skóry, łysienie, poty nocne, obrzęk naczynioruchowy, skórne zmiany pęcherzowe, łojotok, trądzik różowaty, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia.

Wśród zaburzeń ogólnych u chorych stosujących UPA raportowano gorączkę (często), zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, dreszcze, obrzęk, stany grypopodobne,

zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca czy przetoki.

W przypadku nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w przypadku pozostałych rozpatrywanych leków biologicznych zgłaszano zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia, dodatni test w kierunku autoprzeciwciał, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi lub zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi. U chorych stosujących UPA występowała zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT czy zwiększenie masy ciała.

Przeciwwskazaniami do stosowania UPA według *ChPL Rinvoq™* jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia, ciężkie zaburzenia czynności wątroby czy ciąża. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie UPA może zwiększać ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i zapalenia tkanki łącznej. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy, gdyż UPA nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. Dodatkowo wskazano, że podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes*. Ponieważ leki immunosupresyjne, takie jak UPA, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych w tym chłoniaków. U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakami. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry. Z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej. Wskazano także iż leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zwiększeniem parametrów lipidowych. Ponieważ zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia np. zakrzepicy żył głębokich upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności.

W ChPL innych leków biologicznych jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

- czynną gruźlicą lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, cytomegalia, listerioza, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
- umiarkowaną i ciężką niewydolność serca.

Dla innych leków, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- stosowanie leków biologicznych powoduje zwiększone ryzyko wystąpienie zakażeń;
- obserwowano przypadki czynnej gruźlicy;
- u chorych otrzymujących inhibitor TNF, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- w przypadku infliksymabu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- stosowanie czynników hamujących aktywność TNF związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré;
- u chorych przyjmujących leki blokujące aktywność TNF obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii;
- zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu;
- w badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u chorych otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u chorych grup kontrolnych;
- u chorych leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowozatorowej o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (niektóre z nich zakończone zgonem) oraz zakrzepicy żył głębokich, obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec);
- u chorych obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych.

---

Podsumowując, stosowanie UPA, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie częstości występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.

Tabela 90.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Infliksymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<b>Bardzo często</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	-	Infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtni oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zakażenie górnych dróg oddechowych	-
<b>Często</b>	Zapalenie oskrzeli**, półpasiec, opryszczka***	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry	Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem	-	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	Opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp	Zakażenie grzybicze, Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne)	Zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie



Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
		<p>i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów</p>	<p>brodawczaka, wirusem grypy)</p>		<p>jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień</p>				<p>jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła</p>

Częstość	Upadacynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacynib [ChPL Xeljanz®]
Niezbyt często	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> ), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka zapalenie uchyłków****	Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie ucha zewnętrznego, zakażenia dolnych dróg oddechowych	Grypa, niezbyt błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie tkanki łącznej	Gruźlica, zapalenie uchyłków, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka zwykła, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zakażenia wirusowe
Rzadko	-	-	-	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydiodomykoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe)	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza,	-	-	Posocznica, posocznica moczowa, gruźlica rozsiana, martwicze zapalenie powięzi, bakteriemia, bakteriemia gronkowcowa, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> ,

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
					, wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej	kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B			pneumokokowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie mózgu, mykobakterioza atypowa, zakażenie wirusem cytomegalii, bakteryjne zapalenie stawów
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, zakażenie wywołane przez Mycobacterium

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
									m avium complex
Częstość nieznana	-	-	-	Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza	-	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)#	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)	-	-
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
Często	-	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnoko- mórkowy i rak płaskonabłonko- wy) nowotwór łagodny	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Chłoniak^, nowotwór narządów łitych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak^	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe	Nieczerniako- wy rak skóry	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczysto- komórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)	-	-	-	Nieczerniako- we nowotwory skóry

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
			(w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)						
Rzadko	-	Białaczka****	Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Czerniak, chłoniak, białaczka	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	-	-	-
Częstość nieznaną	-	Chłoniak T-komórkowy wątrobowośledzi onowy****, rak z komórek Merkla (neuroendokryny nowotwór złośliwy skóry)****, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla^^, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	Wątrobowośledzionowy chłoniak T-komórkowy^^^^, mięsak Kaposiego	Chłoniak T-komórkowy wątrobowośledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<b>Bardzo często</b>	-	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-	-	-	-	-
<b>Często</b>	Neutropenia	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	-	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	-	-	Niedokrwistość
<b>Niezbyt często</b>	-	Samoistna plamica małopłytkowa	Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Trombocytopenia, pancytopenia	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Neutropenia	Neutropenia, małopłytkowość	Leukopenia Limfopenia Neutropenia
<b>Rzadko</b>	-	Pancytopenia	Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Pancytopenia	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
						plamica małopłytkowa.			
Bardzo rzadko	-	-	-	Niedokrwistość aplastyczna	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	Histiocytoza z erytrofagocyt ozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>									
Często	-	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	--	Reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwc iał	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego		-	-
Niezbyt często	-	Sarkoidoza****, zapalenie naczyń	Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny) , zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwcia ł	Zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętno- chłonnych	-	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobn y, choroba posurowicza, objawy przypominając e chorobę posurowiczą	-	Obrzęk naczyniorucho wy	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	Anafilaksja****	Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego <sup>^</sup> ^^	Ciężkie reakcje alergiczne /anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	Reakcje anafilaktyczne	Wstrząs anafilaktyczny	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-	-	Nadwrażliwość na lek, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>									
Niezbyt często	-	-	-	-	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)	-	-	-	-



Częstość	Upadacytyrib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytyrib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Zaburzenia tarczycy	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Bardzo często	-	Zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-	-	-	-	-
Często	Hipercholesterolemia	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	Hipertriglicydemia	-	Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	-	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów	-	-	-	Dyslipidemia, hiperlipidemia, odwodnienie
Rzadko	-	-	Hemosyderoza	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Często	-	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	-	-	Depresja, bezsenność	Depresja, bezsenność	-	-	-
Niezbyt często	-	-	Lęk i zaburzenia	-	-	Amnezja, pobudzenie,	-	-	Bezsenność

Częstość	Upadacytyrib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytyrib [ChPL Xeljanz®]
			nastroju (w tym objawy towarzyszące)			splątanie, senność, nerwowość.			
Rzadko	-	-	Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	-	-	Apatia	-	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Bardzo często	-	Bóle głowy	-	Ból głowy	-	Ból głowy.	-	-	-
Często	-	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	-	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.	Ból głowy	-	Ból głowy
Niezbyt często	-	Udar mózgu****, drżenia mięśniowe, neuropatia	Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	-	Zaburzenia równowagi	Napad padaczkowy, neuropatia.	-	-	Parestezje
Rzadko	-	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)****	Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba	-	-	-

Częstość	Upadacytyrib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytyrib [ChPL Xeljanz®]
				i, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia obwodowych polineuropati i demyelinizac yj-nych, w tym zespół Guillaina- Barrégo, przewlekła zapalna polineuropati a demyelinizac yjna, polineuropati a demyelinizac yjna i wielognisko wa neuropatia ruchowa		podobna do stwardnienia rozszianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demyelinizacyj ne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demyelinizacyj na polineuropatia zapalna i wielogniskow a neuropatia ruchowa)			
Częstość nieznana	-	-	Stwardnienie rozsziane <sup>^^</sup> , zespół Guillain- Barré <sup>^^</sup>	-	-	Incydenty naczyniowo- mózgowe występujące w ściśłym związku	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
						czasowym z infuzją			
<b>Zaburzenia oka</b>									
Często	-	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	-	-	-	Zapalenie spojówek	-	-	-
Niezbyt często	-	Podwójne widzenie	Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołodo- wy, jęczmień	Zapalenie spojówek	Zapalenie spojówek	-
Rzadko	-	-	-	-	-	Wewnętrzne zapalenie oka	-	-	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
Często	-	Zawroty głowy	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Głuchota, szumy uszne	Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia serca</b>									
Często	-	Tachykardia	-	-	-	Tachykardia, kołatanie serca	-	-	-
Niezbyt często	-	Zawał mięśnia sercowego****, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	-	-	-
Rzadko	-	Zatrzymanie akcji serca	Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowy oko-morowy	Nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)	Sinica, wysięk osierdziowy	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	-	-	Niedokrwienie mięśnia	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
						sercowego/za wał mięśnia sercowego			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Często	-	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Nadciśnienie tętnicze	-	Nadciśnienie	Niedociśnienie , nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwieni e twarzy	-	-	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	-	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętnicznych, zakrzepowe zapalenie żył	Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwoś ć (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	-	Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	-	-	Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa
Rzadko	-	-	Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata	-	Objaw Raynauda	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	-	-	-

Częstość	Upadacytyrib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytyrib [ChPL Xeljanz®]
			teleangiektazje						
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Bardzo często	-	-	-	-	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-	-	Kaszel
Często	Kaszel	Astma, duszność, kaszel	-	-	Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli)	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Wodnisty wyciek z nosa	Ból jamy ustnej i gardła	Duszność, niedrożność zatok
Niezbyt często	-	Zator tętnicy płucnej****, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc (pneumonitis), wysięk opłucnowy****	Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	-	Śródmiąższowa choroba płuc	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	-	-	-
Rzadko	-	Zwłóknienie płuc****	Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie	-	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
				płuć oraz zwłóknienie płuc)		postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<b>Bardzo często</b>	-	Bóle brzucha, nudności i wymioty	-	-	-	Bóle brzucha, nudności	-	-	-
<b>Często</b>	Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości	Nudności	-	Niestrawność, ból żołądkowo- jelitowy i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Krwotoki żołądkowo- jelitowe, biegunka, dyspepsja, reflaks żołądkowo- przełykowy, zaparcie	Biegunka, nudności	Nudności	Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność
<b>Niezbyt często</b>	-	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji),	Nieswoiste zapalenie jelit	Zaparcia, reflaks żołądkowo- przełykowy	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Nieswoiste zapalenia jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	-



Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
			zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej						
Rzadko	-	Perforacja jelita****	Odynofagia, wzmożona motoryka	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz y alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferaz y asparaginianowej	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	-	-	-
Niezbyt często	-	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie	Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	-	-	Stłuszczenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransfer

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
		stężenia bilirubiny							az, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Rzadko	-	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B****, autoimmunologiczne zapalenie wątroby****	Kamica żółciowa	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	-	-	-
Częstość nieznana	-	Niewydolność wątroby****	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Bardzo często	-	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-	-	-	-	-
Często	Trądzik	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni i stóp)****, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), Zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość	Wysypka	Świąd, wysypka	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka,	-	-	Wysypka

Częstość	Upadacynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacynib [ChPL Xeljanz®]
		paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie****, świąd				świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie			
Niezbyt często	-	Poty nocne, blizna	Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Obrzęk naczynioruch owy, łuszczycy (w tym nowe zachorowani e lub nasilenie oraz łuszczycy krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopo dobne	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczycy (pierwsze wystąpienie lub zaostrenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczycy dłoniowo- podeszwowa i łuszczycy krostkowa), pokrzywka	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	Pokrzywka	Pokrzywka, wysypka, wyprysk	Rumień, świąd

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	Rumień wielopostaciowy****, zespół Stevensa-Johnsona****, obrzęk naczyń naczynioruchowy****, zapalenie naczyń skóry****, liszajowate zmiany skórne****	Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona^^, rumień wielopostaciowy^^, reakcje liszajowate	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy^^, reakcje liszajowate	Reakcje liszajowate, złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate	Złuszczające zapalenie skóry##	-	-
Bardzo rzadko	-	-	-	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego****	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Bardzo często	-	Bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	Skurcze mięśni (w tym zwiększone	-	-	-	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	-	-	Ból stawów

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
		stężenie kinazy kreatynowej we krwi)							
Niezbyt często	-	Rabdomioliza toczeń rumieniowaty układowy	Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-	-	-	-	-	Ból mięśniowoszki eletowy, obrzęk stawów, zapalenie ścięgien
Rzadko	-	Zespół toczniopodobny* ***	-	Skóry toczeń rumieniowaty , podostry skóry toczeń rumieniowaty , zespół toczniopodo bny	Zespół toczniopodobny	-	-	-	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
Często	-	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz	-	-	-	Zakażenie układu moczowego	-	-	-
Niezbyt często	-	Oddawanie moczu w nocy	Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	-	-	Odmiedniczko we zapalenie nerek	-	-	-

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	-	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek	-	-	-	-
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>									
Niezbyt często	-	Zaburzenia erekcji	Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	-	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji	Zapalenie pochwy	-	-	-
Rzadko	-	-	Dysfunkcje płciowe	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Bardzo często	-	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	-	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	-	Reakcje związane z infuzją, ból	-	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	-
Często	Gorączka	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka****	Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej	Gorączka	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu	Zmęczenie	-	Gorączka, obrzęk obwodowy, zmęczenie

Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Infliksymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iксеkizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
			lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia		wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	podania, dreszcze, obrzęk			
Niezbyt często	-	Zapalenie	Dreszcze, stany grypopodobne , zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwieni e twarzy z uczuciem gorąca	-	-	Zaburzenia procesów gojenia	-	-	-
Rzadko	-	-	Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	-	Utrudnione gojenie	Zmiany ziarniakowe	-	-	-
<b>Badania diagnostyczne</b>									
Często	Zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji),	-	-	-	-	-	-	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Częstość	Upadacytylib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytylib [ChPL Xeljanz®]
	AspAT, zwiększenie masy ciała	dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi							
Niezbyt często	-	-	Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	-	-	Dodatnie autoprzeciwciała	-	-	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie masy ciała
Rzadko	-	-	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	Nieprawidłowy układ dopełniacza	-	-	-



Częstość	Upadacytynib [ChPL Rinvoq™]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Infliksymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<b>Często</b>	-	Zaburzenia gojenia	-	-	Złamania kości	-	-	-	-
<b>Niezbyt często</b>	-	-	Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	-	-	-	-	-	Naciągnięcie więzadła, nadwyrężenie mięśni

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq™, ChPL Humira®, ChPL Cimzia®, ChPL Enbrel®, ChPL Remicade®, ChPL Simponi®, ChPL Cosentyx®, ChPL Taltz®, ChPL Xeljanz®

\*obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtań, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

\*\*obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli

\*\*\*obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

\*\*\*\*w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych

^w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

^^zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

^^^zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF

^^^stwierdzone w przypadku innych antagonistów TNF

#w tym gruźlica bydłęca

##u chorych ze zdiagnozowaną łuszczycy

## 10.1. Zestawienie wyników z badań włączonych do analizy

W ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa wykonano tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa otrzymanych w poszczególnych badaniach włączonych do NMA podczas oceny skuteczności.

Ocenę skuteczności upadacytynibu i komparatorów dokonano na podstawie wyników z badań: *SELECT-PsA 1*, *SELECT-PsA 2*, *ADEPT*, *EXCEED*, *FUTURE 2*, *FUTURE 3*, *FUTURE 4*, *FUTURE 5*, *GO-REVEAL*, *IMPACT*, *IMPACT 2*, *MAXIMISE*, *Mease 2000*, *Mease 2004a*, *Mease 2010*, *OPAL Beyond*, *OPAL Broaden*, *RAPID-PsA*, *SPIRIT H2H*, *SPIRIT-P1* oraz *SPIRIT-P2*. Ze względu na to, że w badaniach głównych *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* oceny bezpieczeństwa przeprowadzone były dla 24 tygodni obserwacji, wyekstrahowano wyniki z poszczególnych badań dla komparatorów wyłącznie dla takiego samego okresu obserwacji. Dane dotyczące bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24 tygodni były dostępne w 7 badaniach: *ADEPT*, *FUTURE 5*, *GO-REVEAL*, *Mease 2004a*, *OPAL BEYOND*, *SPIRIT H2H*, *SPIRIT-P1* oraz *SPIRIT-P2*. Niniejsze zestawienie nie zawiera wyników z wymienionych badań ze względu na wyniki dla innych niż założony okresów obserwacji oraz wyniki dla połączonych grup chorych: *EXCEED* (wyniki dla 52 tyg. obserwacji), *FUTURE 2* (wyniki dla 16 tyg. i całego okresu leczenia tj. do 52. tygodnia – wizyty ostatniego chorego włączonego do badania), *FUTURE 3* (wyniki dla 16 tyg. i po całym okresie leczenia – 52 tyg.), *FUTURE 4* (wyniki dla 104 tyg. obserwacji), *IMPACT* (wyniki dla 0-16 tyg. oraz 16-50 tyg.), *IMPACT 2* (wyniki dla połączonej grupy chorych, która obejmowała wszystkich chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej infliksymab oraz wszystkich chorych przydzielonych losowo do grupy placebo, którzy przeszli do leczenia INF w 16. tygodniu lub nieprawidłowo otrzymali INF), *MAXIMISE* (wyniki po 12 i 52 tyg.), *Mease 2000* (wyniki po 12 tyg.), *Mease 2010* (brak wyników dotyczących bezpieczeństwa), *OPAL Broaden* (wyniki po 3 miesiącach i po roku) oraz *RAPID-PsA* (wyniki po 96 tyg.).

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników bezpieczeństwa obejmujące następujące punkty końcowe bezpieczeństwa: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane,

---

zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W przypadku badań *SPIRIT H2H*, *SPIRIT-P1* oraz *SPIRIT-P2* zdarzenia niepożądane przedstawiono jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE ang. *treatment-emergent adverse events*).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

### **10.1.1. Zgony**

W badaniach *SELECT-PsA* w czasie 24 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących UPA. W przypadku komparatorów w większości leków w analizowanym okresie obserwacji także nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Jedynie w badaniu *GO-REVEAL* w grupie GOL odnotowano 2 przypadki zgonu.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 91.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu *SELECT-PsA 1* względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N	
<b>Zgony</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	UPA	0 (0,0)	429	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	ADA	0 (0,0)	429	
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			b/d (b/d)	151	
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			0 (0,0)	283	
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			0 (0,0)	101	
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>			SEK 300 mg	0 (0,0)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>			SEK 150 mg	0 (0,0)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			GOL	2 (1,4)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			IKS	0 (0,0)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>				0 (0,0)	107
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>			TOF	0 (0,0)	122
					<i>Mease 2004a</i>			ETA	0 (0,0)	131

**Tabela 92.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu *SELECT-PsA 2* względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N
<b>Zgony</b>									
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24	UPA	0 (0,0)	211	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	ADA	0 (0,0)	429
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			b/d (b/d)	151
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			0 (0,0)	283
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			0 (0,0)	101
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>		SEK 300 mg	0 (0,0)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>		SEK 150 mg	0 (0,0)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>		GOL	2 (1,4)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>		IKS	0 (0,0)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			0 (0,0)	107
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>			0 (0,0)	122
					<i>Mease 2004a</i>		TOF	0 (0,0)	131
							ETA	0 (0,0)	101

## **10.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u odpowiednio 3,3% i 5,7% chorych stosujących UPA w badaniach *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*. W przypadku komparatorów w czasie 24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 2,0% chorych w przypadku badania *GO-REVEAL* i *SPIRIT-P2* do 8,5% chorych stosujących ADA badaniu *SPIRIT-H2H*.

W tabelach poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

**Tabela 93.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu *SELECT-PsA 1* względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N					
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>														
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24	UPA	14 (3,3)	429	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. McInnes 2020)</i>	24	ADA	16 (3,7)	429					
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			5 (3,3)	151					
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			24 (8,5)	283					
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			5 (5,0)	101					
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>							SEK 300 mg	7 (3,2)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>							SEK 150 mg	9 (4,1)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>							GOL	3 (2,0)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>							IKS	10 (3,5)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>						6 (5,6)		107	
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>						3 (2,0)		122	
					<i>Mease 2004a</i>							TOF	5 (3,8)	131
												ETA	4 (4,0)	101

**Tabela 94.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu *SELECT-PsA 2* względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N					
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>														
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24	UPA	12 (5,7)	211	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	ADA	16 (3,7)	429					
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			5 (3,3)	151					
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			24 (8,5)	283					
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			5 (5,0)	101					
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>							SEK 300 mg	7 (3,2)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>							SEK 150 mg	9 (4,1)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>							GOL	3 (2,0)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>							IKS	10 (3,5)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>						6 (5,6)		107	
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>						3 (2,0)		122	
					<i>Mease 2004a</i>							TOF	5 (3,8)	131
												ETA	4 (4,0)	101



---

### **10.1.3. Zdarzenia niepożądane ogółem**

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji zdarzenia niepożądane wystąpiły u odpowiednio 66,9% i 64,0% chorych stosujących UPA w badaniach *SELECT-PsA 1* i *SELECT-PsA 2*. W przypadku komparatorów w czasie 24 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u od 61,1% chorych w przypadku badania *SPIRIT-H2H* do 71,0% chorych stosujących TOF badaniu *OPAL Beyond*.

W tabelach poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

**Tabela 95.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 1 względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	UPA	287 (66,9)	429	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	ADA	278 (64,8)	429	
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			b/d (b/d)	151	
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			173 (61,1)	283	
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			65 (64,4)	101	
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>			SEK 300 mg	140 (63,1)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>			SEK 150 mg	138 (62,7)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			GOL	99 (67,8)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			IKS	197 (69,6)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>		71 (66,4)		107	
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>		83 (68,0)		122	
					<i>Mease 2004a</i>			TOF	93 (71,0)	131
								ETA	b/d (b/d)	101

**Tabela 96.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 2 względem komparatorów**

Badanie	OBS [tyg.]	Interwencja	n (%)	N	Badanie	OBS [tyg.]	Komparator	n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</i>	24	UPA	135 (64,0)	211	<i>SELECT-PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)</i>	24	ADA	278 (64,8)	429	
					<i>ADEPT (Mease 2005)</i>			b/d (b/d)	151	
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			173 (61,1)	283	
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			65 (64,4)	101	
					<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>			SEK 300 mg	140 (63,1)	222
					<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>			SEK 150 mg	138 (62,7)	220
					<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c)</i>			GOL	99 (67,8)	146
					<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>			IKS	197 (69,6)	283
					<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>		71 (66,4)		107	
					<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>		83 (68,0)		122	
					<i>Mease 2004a</i>			TOF	93 (71,0)	131
								ETA	b/d (b/d)	101

## 11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Rinvoq™ w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA 2021].

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na nie biologiczne LMPCh jak i biologiczne LMPCh upadacytyrib 15 mg wykazuje statystycznie istotnie większą skuteczność niż placebo, wyrażoną za pomocą odpowiedzi ACR20 w 12 tyg. leczenia (odpowiednio: 70,6% vs 36,2%). Ponadto w badaniu *SELECT-PsA 1* obejmującym chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na nie biologiczne LMPCh upadacytyrib 15 mg okazał się nie mniej skuteczny (*non-inferiority*) od adalimumabu 40 mg pod względem wyniku wskaźnika odpowiedzi ARC20. Zaobserwowano ogólnie lepszą odpowiedź na upadacytyrib 15 mg u chorych z nietolerancją (73,3%) niż z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie bLMPCh (55,4%).

Upadacytyrib w dawce 15 mg był skuteczniejszy w poprawie sprawności fizycznej chorych z ŁZS w porównaniu z PLC, o czym świadczy istotnie statystycznie większa poprawa wyniku w HAQ-DI oraz wyższy odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI (zmiana HAQ-DI  $\geq 0,35$  w stosunku do wartości początkowej) w 12 tygodniu w obu populacjach docelowych. Również wyniki FACIT-F i SF-36 PCS uległy statystycznie istotnej poprawie w stosunku do wartości początkowych w większym stopniu w przypadku stosowania upadacytyribu w dawce 15 mg niż placebo.

Również aktywność objawów skórnych została zmniejszona istotnie statystycznie w wyniku przyjmowania UPA 15 mg w porównaniu z PLC (aktywność oceniono za pomocą wskaźnika PASI75 oraz sIGA).

Ogólnie występujące podczas leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu występowały częściej w grupie UPA 15 mg niż PLC (SAE: 4,1% UPA vs 2,7% PLC, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 4,4% UPA vs 3,8% PLC, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu: 5,3% UPA vs 3,8% PLC). Odpowiednie częstości dla adalimumabu wynosiły: 3,7% dla SAE, 5,1% dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz 6,5% dla zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa upadacytynibu w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [*ChPL Rinvoq™*]. Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących ważnych potencjalnych zagrożeń, w tym nowotworów złośliwych, dużych zdarzeń sercowych (MACE), żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz perforacji przewodu pokarmowego. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie *EMA 2021* wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster* występujące z częstością zależną od wielkości dawki.

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków z grupy LMPCh oceniono jako korzystny.** Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z metotreksatem.

## 12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Rinvoq™*;
- *FDA 2019 [FDA 2019]*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

### 12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 12.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie

zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

### **Ciężkie zakażenia**

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku  $\geq 65$  lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.

---

## Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

## Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec). Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

## Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u chorych otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

## Nowotwory złośliwe

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą

---

zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

### **Rak skóry niebędący czerniakiem**

U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

### **Nieprawidłowości hematologiczne**

W badaniach klinicznych u  $\leq 1\%$  chorych zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC)  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l oraz stężenie hemoglobiny  $< 8$  g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l lub stężeniem hemoglobiny  $< 8$  g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

### **Ryzyko sercowo-naczyniowe**

Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

### **Lipidy**

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.



## Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytytibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytytibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

## Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytytib. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytytib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytytibem a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

### 12.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq™.

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™**

Kategorie działań niepożądanych	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli**	Często
	Półpasiec	Często
	Opryszczka***	Często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Często
	Hipertriglicydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi	Często
	Zwiększona aktywność AIAT	Często
	Zwiększona aktywność AspAT	Często
	Zwiększenie masy ciała	Często

\*obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

\*\*obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli

\*\*\*obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

### 12.1.2.1. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie LMPCh, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa

częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 chorych) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 75 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w przypadku stosowania upadacytyribu w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenie górnych dróg oddechowych (13,5% vs. 9,5%), zapalenie płuc (0,5% vs. 0,3%), półpasiec (0,7% vs. 0,2%), opryszczka (0,8% vs. 0,5%) oraz kandydoza jamy ustnej (0,4% vs. <0,1%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

### **Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)**

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych w grupie otrzymującej upadacytyrib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)  $\geq 3 \times$  GGN w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% chorych leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AIAT i AspAT  $\geq 3 \times$  GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% chorych leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% chorych leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

### Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytynibem 15 mg było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia. W badaniach kontrolowanych u chorych z początkowymi wartościami poniżej określonych limitów, zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu obserwowano co najmniej raz w okresie 12/14 tygodni u następującego odsetka chorych (w tym chorych z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 62% vs 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 42% vs 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol HDL  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 89% vs 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo;
- triglicerydy  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 25% vs 15%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15mg i w grupie otrzymującej placebo.

---

### Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u chorych otrzymujących jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK. Zwiększone aktywności CPK  $>5 \times \text{GGN}$  odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytytib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności  $>5 \times \text{GGN}$  miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

### Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej 1 000 komórek/mm<sup>3</sup> w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i  $<0,1\%$  chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytytib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ANC  $<1\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup> leczenie przerywano. Średnia liczba neutrofilii zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilii utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

### Łuszczykowe zapalenie stawów

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u chorych z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów leczonych upadacytytibem w dawce 15mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. U chorych leczonych upadacytytibem w dawce 15mg częstość występowania trądziku i zapalenia oskrzeli była większa (odpowiednio 1,3% i 3,9%) w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,3% i 2,7%). U chorych leczonych upadacytytibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem monoterapii obserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (odpowiednio 2,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat i 1,3 zdarzenia na 100pacjento-lat) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (zwiększenie aktywności AlAT co najmniej 3. stopnia odpowiednio 1,4% i 0,4%). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 65 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

---

## 12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe;
- zakrzepica;
- perforacja przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.

### Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia. Do najczęstszych ciężkich zakażeń zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należało zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Rinvoq™ zgłaszano gruźlicę, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydozę jamy ustnej/przelyku i kryptokokozę. Należy unikać stosowania leku Rinvoq™ u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem stosowania leku Rinvoq™ u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu produktem leczniczym Rinvoq™. Należy przerwać leczenie, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chorego, u którego w trakcie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ rozwinie się nowe zakażenie, należy poddać szybkim i pełnym badaniom diagnostycznym, właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednią terapię środkami

---

przeciwdrobnoustrojowymi oraz uważnie monitorować stan chorego. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rinvoq™, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Terapię produktem leczniczym Rinvoq™ można wznowić po opanowaniu zakażenia.

### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Produktu leczniczego Rinvoq™ nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia oraz u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą pomimo negatywnego wyniku testu w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

### **Reaktywacja zakażeń wirusowych**

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

---

---

## Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

### Rak skóry inny niż czerniak

Zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem u chorych leczonych produktem leczniczym Rinvoq™. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

## Zakrzepica

Zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i zakrzepica tętnicza, występowała u chorych leczonych z powodu stanów zapalnych inhibitorami kinazy JAK, w tym produktem leczniczym Rinvoq™. Wiele z tych zdarzeń niepożądanych było poważnych, a niektóre zakończyły się śmiercią. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy. W przypadku wystąpienia objawów zakrzepicy, chorych należy bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

## Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, chociaż znaczenie działania inhibitorów JAK w tych przypadkach nie jest znane. W badaniach wielu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów otrzymywało terapię podstawową niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Produkt leczniczy Rinvoq™ należy stosować ostrożnie u chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. chorzy z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub chorzy stosujący NLPZ). Chorych, u których wystąpiły nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego.

---



---

## Wyniki badań laboratoryjnych

### Neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (ANC <1 000 komórek/mm<sup>3</sup>). Należy ocenić liczbę neutrofilii na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z małą liczbą neutrofilii (tj. ANC <1 000 komórek/mm<sup>3</sup>).

### Limfocytopenia

W badaniach klinicznych odnotowano, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania limfocytopenii (ALC <500 komórek/mm<sup>3</sup>). Należy ocenić liczbę limfocytów na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów (tj. ALC <500 komórek/mm<sup>3</sup>).

### Niedokrwistość

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwistości (<8 g/dl). Należy ocenić stężenie hemoglobiny na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z niskim stężeniem hemoglobiny we krwi (<8 g/dl).

### Lipidy

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność. Chorych należy monitorować 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

---

---

### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

### **Toksyczne działanie na zarodek i płód**

Na podstawie wyników badań na zwierzętach zaobserwowano ryzyko uszkodzenia płodu, jeśli produkt leczniczy Rinvoq™ zostanie podany kobiecie w ciąży. Podanie upadacytyribu szczurom i królikom podczas organogenezy spowodowało nasilenie wad rozwojowych płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

### **Szczepienia**

Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

## **12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytyribu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem,**

---

a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 22.03.2021 r.

**Tabela 98.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	121
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18
Zaburzenia układu immunologicznego	16
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Zaburzenia psychiczne	20
Zaburzenia układu nerwowego	57
Zaburzenia w obrębie oka	12
Zaburzenia ucha i błędnika	8
Zaburzenia serca	17
Zaburzenia naczyniowe	29
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66
Zaburzenia żołądka i jelit	75
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	40
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	85
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	127
Badania diagnostyczne	68
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	52
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	22
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	4
Ogółem	447

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (127), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (121) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (85).

## 12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rinvoq™. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 99.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytyribem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	840
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	146
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	57
Zaburzenia układu immunologicznego	55
Zaburzenia endokrynologiczne	18
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	133
Zaburzenia psychiczne	146
Zaburzenia układu nerwowego	472
Zaburzenia w obrębie oka	144
Zaburzenia ucha i błędnika	39
Zaburzenia serca	152
Zaburzenia naczyniowe	148
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	342
Zaburzenia żołądka i jelit	476
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	284
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	759
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	91

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>974</b>
Badania diagnostyczne	475
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	387
Uwarunkowania społeczne	31
Procedury medyczne i chirurgiczne	579
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	14
Ogółem	6 840

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (974), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (840) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (759).

## 13. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy.

### 13.1. Porównanie bezpośrednie

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem i sekukinumabem czy tofacytynibem. Dlatego też, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, porównawcza ocena UPA względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA). Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Wyniki dla UPA dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2*;
- Dla UPA w leczeniu ŁZS odnaleziono tylko 2 opublikowane randomizowane badania kliniczne. W związku z tym liczebność populacji stosującej UPA i objętej obserwacją jest umiarkowana. Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono najlepsze dostępne dane dla rozpatrywanej populacji;
- Wyniki badania *SELECT-PsA 1* ekstrahowano z abstraktu konferencyjnego ze względu na brak opublikowanej pełnej publikacji;
- W badaniu *SELECT-PsA 1* ocenę w ramach fazy randomizowanej dla odpowiedzi ACR prowadzono po 12 i 24 tygodniach leczenia ze względu na brak innych danych. Zgodnie z *ChPL Rinvoq™* odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni;
- Dla zachowania spójności obliczeń wyniki z badania *SELECT-PsA 2* również ekstrahowano dla okresów obserwacji 12 i 24 tygodni. Zgodnie z *ChPL Rinvoq™* odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni;
- Populacja chorych uczestnicząca w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.35*;
- W raporcie nie uwzględniono wyników dla fazy przedłużonej badań, gdyż wyniki te były dostępne wyłącznie dla grupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie UPA w raporcie *EMA 2021*;

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

## 13.2. NMA

- Włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- Populacja w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności);
- Nie ze wszystkich badań była możliwość ekstrakcji wyników dla tych samych punktów końcowych. W związku z tym dla różnych punktów końcowych przeprowadzana była ekstrakcja z różnej liczby badań;
- Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem typu *open-label*, wiąże się z tym ryzyko niepewności;
- Część wyników została odczytana z wykresów w związku z czym wiąże się ryzyko niepewności;
- Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancje czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC jest problematyczne ze względów etycznych;
- Zależnie od punktu końcowego, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ŁZS (mała liczba włączonych badań dla danego komparatora lub brak prezentacji danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia). Dlatego też wyniki NMA należy rozpatrywać z ostrożnością;
- W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników jednakowych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. Metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu

---

bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W związku z powyższym w analizie wykonano porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK oraz TOF) na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

---



## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 14.1. Porównanie UPA względem leków biologicznych na podstawie NMA

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z PLC oraz jednym aktywnym komparatorem w rozpatrywanej populacji docelowej. Odnaleziono badania dotyczyły porównania UPA vs PLC i ADA (*SELECT-PsA 1*) oraz UPA vs PLC (badanie *SELECT-PsA 2*). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednocześnie porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ŁZS. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory, tj. SEK (ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF).

#### Ocena skuteczności

Wyniki analizowano dla 12-16 tygodni okresu obserwacji dla UPA oraz 12-16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Horyzont ten odpowiada czasowi określonymu w *Programie lekowym B.35* i w ChPL analizowanych produktów leczniczych, po którym w przypadku braku efektów należy rozważyć przerwanie terapii.

Wyniki NMA wskazują na [REDAKTOWANE] między UPA a rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, PASI 100, HAQ-DI, SF-36.

#### Ocena bezpieczeństwa

Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytynib) przeprowadzone na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Według danych przedstawionych w ChPL u chorych stosujących UPA (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w kategoriach takich

---

jak nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania UPA bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*). W przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano m.in. zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, astmę, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc. Chorych przyjmujących UPA dotyczył jedynie kaszel (często). Z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej. Wskazano także, iż leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zwiększeniem parametrów lipidowych. Ponieważ zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia np. zakrzepicy żył głębokich, upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Podsumowując, stosowanie UPA według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

## **14.2. Porównanie UPA względem PLC**

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami, w raporcie uwzględniono wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SELECT-PsA 1* (publikacja *ab. konf. McInnes 2020, EMA 2021*) oraz *SELECT-PsA 2* (publikacja *Mease 2020*), na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC u chorych na ŁZS. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh (m.in. metotreksat).

---

## Ocena skuteczności

### Badanie SELECT-PsA 1

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ACR 20 w 12 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (70,6%) niż w grupie PLC (36,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA. Niska wartość parametru NNT wynosząca 3 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *SELECT-PsA 1* w 24 tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 53,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 32,4% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców – u 76,5% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 39,7% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-PsA 1* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 12 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ UPA wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: zmiany oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS, zmiany oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS (ocena objawów łuszczycy) oraz progresji radiologicznej. W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem placebo.

### Badanie SELECT-PsA 2

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ACR 20 w 12 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA (56,9%) niż w grupie PLC (24,1%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA. Niska wartość parametru NNT wynosząca 4 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

---

Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 zarówno w 12 jak i 24 tyg. terapii.

Istotną statystycznie przewagę UPA (25,1%) nad PLC (2,8%) wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *SELECT-PsA 1* w 24 tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 39,1% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 20,1% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców u 63,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 35,9% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA.

Jakość życia oceniano w badaniu *SELECT-PsA 1* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 12 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ UPA wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: zmiany oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS, zmiany oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS (ocena objawów łuszczycy). W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem placebo.

## **Ocena bezpieczeństwa**

### Badanie *SELECT-PsA 1*

W badaniu zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 3,3% chorych stosujących upadacytynib, 3,7% chorych stosujących ADA oraz 3,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku porównania UPA vs ADA najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39% chorych w obu grupach), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 4% chorych w grupie PLC) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 1,4% chorych w grupie PLC). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych, zaburzeń czynności wątroby oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku porównania najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 39%

---

chorych w grupie UPA 15 mg vs 34% chorych w grupie ADA 40 mg), zaburzenia czynności wątroby (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg vs ok. 16% chorych w grupie ADA 40 mg) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (ok. 9% chorych w grupie UPA 15 mg względem ok. 6% chorych w grupie ADA 40 mg). Różnice między grupami były znamienne statystycznie dla zaburzeń czynności wątroby.

### Badanie *SELECT-PsA 2*

W badaniu zgon odnotowano jedynie w grupie stosującej PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 5,7% chorych stosujących upadacytynib oraz 1,9% chorych otrzymujących placebo. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (ok. 33% chorych w grupie UPA oraz ok. 34% w grupie PLC). Różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść UPA.

## **14.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa UPA**

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- ciężkich zakażeń i gruźlicy;
- reaktywacji zakażeń wirusowych;
- nowotworów złośliwych oraz raka skóry niebędącego czerniakiem;
- nieprawidłowości hematologicznych;
- zaburzeń sercowo-naczyniowych;
- zwiększeniem parametrów lipidowych i aktywności aminotransferaz wątrobowych;
- żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkim działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

## **14.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń**

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Rinvoq™ w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA 2021].

---

Dane dotyczące bezpieczeństwa upadacytinibu w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Rinvog™]. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie EMA 2021 wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster* występujące z częstością zależną od wielkości dawki.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rinvog™ w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków z grupy LMPCh oceniono jako korzystny.

## 14.5. Wnioski

W analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs SEK, ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF w leczeniu ŁZS u dorosłych na podstawie NMA. Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między UPA a wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz punktów końcowych dotyczących jakości życia HAQ-DI oraz SF-36. Wyniki NMA potwierdzają zatem skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

Dodatkowo, wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ACR, PASI, osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Wg EMA stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvog™ w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych jest korzystny.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji docelowej **zasadnym jest stosowanie leku Rinvog™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.**

---

## 15. Dyskusja

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tlustowicz 2016]. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkiwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W przebiegu choroby występują również skórne zmiany łuszczycowe, które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie znużenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej [Sobczyk 2018].

Aktualnie w leczeniu chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów o łagodnym przebiegu, bez niekorzystnych czynników rokowniczych w pierwszej kolejności stosowane są leki działające głównie na objawy zapalenia tj.: niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak, naproksen). Dodatkowo jako leczenie uzupełniające mogą stosowane być glikokortykosteroidy (m.in. metylopredyzolon, prednizon, triamcynolon) podawane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych. Jeśli u chorego z obwodową postacią ŁZS nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po zastosowaniu terapii NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków, u chorych stosowane są ksLMPCh. U chorych na ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów* (Załącznik B.35.), tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki, zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS stosowane mogą być bLMPCh oraz ksLMPCh.

Obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów* (ŁZS) finansowanych jest osiem technologii: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytynib. Większość obecnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Podobnie jak ksLMPCh spowalniają proces uszkodzenia stawów, ale go nie hamują. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia może powodować utrzymywaniem się przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności.

---

Inhibitory kinazy JAK stanowią istotną klasę terapeutyczną w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym i są one wskazane w leczeniu m.in. RZS, ŁZS czy WZJG. Przedmiotem niniejszej analizy jest upadacytynib – selektywny inhibitor JAK1, który stanowi technologię medyczną o udowodnionej, wysokiej skuteczności, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na ŁZS o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będący kluczowy w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego [EMA 2021]. Charakteryzuje się on odmiennym mechanizmem terapeutycznym od biologicznych LMPCh, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa. Obecnie upadacytynib nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Proponowane rozszerzenie *Programu lekowego* obejmuje finansowanie upadacytynibu w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych.

W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych, w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wszystkich komparatorów wskazanych w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednocześnie porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między UPA a komparatorami, w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ŁZS. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. SEK, ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 21 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA. W ramach NMA analizowano dane dla 12-16 i 24 tygodni okresu obserwacji dla UPA oraz 12-16 i 24 tygodni obserwacji dla komparatorów. W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Uznano, iż można wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności włączonych badań, a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie należało odstępować od przeprowadzenia NMA, gdyż zaobserwowane rozbieżności nie były znaczące.

Wszystkie włączone badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem otwartym. Dotyczyły one porównań względem PLC lub

---



aktywnych komparatorów. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*)<sup>11</sup>. W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli (średni wiek wynosił około 44-54 lata). We wszystkich badaniach podobny odsetek chorych stanowili mężczyźni, jak i kobiety. Dodatkowo w badaniach, w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one, iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej. Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości badań stanowiło rozpoznanie aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako  $\geq 3$  obrzęknięte i  $\geq 3$  tkliwe stawy. U chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy występowała aktywna postać choroby. Niewielkim ograniczeniem analizy jest fakt, iż populacja w badaniach włączonych do NMA jest szersza niż wnioskowana, zdefiniowana zgodnie z *Programem lekowym B.35*. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do *Programu lekowego*, dlatego włączono badania dla populacji szerszej. Należy jednak mieć na uwadze, że wskazanie definiują nie poszczególne jego zapisy a całokształt kryteriów włączenia, w związku z czym zaobserwowane w poszczególnych badaniach niezgodności mają w praktyce ograniczone znaczenie, co powoduje, że nie powinny negatywnie rzutować na wnioskowanie oparte na badaniach, w których uczestnicy nie spełniają wszystkich kryteriów zapisanych w Programie łącznie.

Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między UPA a wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR. Wyniki NMA potwierdzają zatem skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji dwa wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badania kliniczne. Badanie *SELECT-PsA 1* to 24-tygodniowe badanie prowadzone u 1705 chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym niebiologicznym LMPCh lub nie tolerowali takiego leczenia. W badaniu chorzy zostali zrandomizowani do 4 grup przyjmujących odpowiednio: upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę, UPA w dawce 30 mg raz na dobę, adalimumab lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 1* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 5 lat. Z kolei badanie *SELECT-PsA 2* to 24-tygodniowe badanie prowadzone u 642 chorych, którzy

---

<sup>11</sup> Dodatkowo w badaniu *SELECT-PsA 1* rozpatrywano hipotezę *non-inferiority*

---

wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję na co najmniej jeden biologiczny LMPCh. Chorzy również przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub placebo. W 24 tygodniu wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę, UPA w dawce 30 mg raz na dobę. W badaniu *SELECT-PsA 2* możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 3 lat.

**Metodyka powyższych badań została uznana przez EMA za akceptowalną**, a kryteria włączenia i wykluczenia chorych odpowiadały populacji wskazanej we wniosku o dopuszczenie leku do obrotu. Pierwszorzędowy punkt końcowy wybrany w badaniu odpowiada zalecanemu w *Wytycznych EMA odnośnie prowadzenia badań klinicznych w ŁZS*.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badania *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* dla analizowanej interwencji są poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją (podtyp IIA), w której przedstawiono szczegółowy opis randomizacji chorych do poszczególnych grup terapeutycznych. Wiarygodność badania oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w obu badaniach określono jako niskie. W związku z brakiem przedstawienia sposobu utajnienia kodu randomizacji w badaniu *SELECT-PsA 1*, ryzyko w tej domenie określono jako niejasne. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych w badaniach określono jako niskie. W ocenianych badaniach nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

W przypadku badań dla komparatorów, wszystkie sklasyfikowano jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania. Jedynie badanie *SPIRIT-H2H* zostało ocenione na 3 punkty ze względu na to, że badanie nie było niezaślepienne i nie przedstawiono tym samym opisu zaślepienia. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych (z wyjątkiem jednego), w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest stosunkowo wysoka.

---

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

Dowodów dotyczących skuteczności leczenia upadacytynibem we wnioskowanej populacji chorych dostarczyły wyniki badań *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2*. **Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono w badaniu włączonym do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych.** Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszego raportu są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych i w dokumencie wydanym przez EMA. W raporcie analizowano odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR oraz PASI. Z kolei ocenę jakości życia w analizowanej populacji chorych przeprowadzono na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36.

Należy zauważyć, iż głównym punktem końcowym w badaniach *SELECT-PsA 1* oraz *SELECT-PsA 2* dla UPA była odpowiedź ACR20, która często była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach dla komparatorów.

W badaniu *SELECT-PsA 1* osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, odpowiedź ACR20 w 12 tygodniu leczenia. Różnica między grupami (UPA vs PLC) była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej UPA. Warto zauważyć, że znamienne statystycznie wyniki odpowiedzi ACR20 na korzyść UPA osiągnięto już po 2 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 oraz punktów końcowych dotyczących jakości życia HAQ-DI i SF-36. W badaniach oceniano również odsetek osób osiągających minimalną aktywności choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej. W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii UPA względem placebo. Wyniki te potwierdzają zatem skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

W badaniu *SELECT-PsA 1* oceniano również skuteczność upadacytynibu 15 mg względem ADA. W grupie chorych stosujących UPA 15 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tyg. leczenia zanotowano u 303 (70,6%) z 429 chorych, z kolei w grupie chorych stosujących ADA 40 mg odpowiedź wykazano u 279 (65,0%) z 429 chorych. Różnica UPA vs ADA nie była istotna statystycznie. W 24 tyg. leczenia zanotowano również wyższy odsetek

---

osiągnięcia odpowiedzi ACR20 wśród chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do ADA 40 mg. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Zaobserwowano również statystycznie znamiennej różnicę na korzyść grupy badanej w przypadku odpowiedzi ACR50 w 24 tyg. leczenia oraz zmiany wyników w kwestionariuszu HAQ-DI zarówno w 12. i 24. tyg. leczenia. Wyniki te dodatkowo odzwierciedlają skuteczność UPA w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

Analiza bezpieczeństwa UPA względem PLC, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w przypadku częstości występowania zgonów, częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń i działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia z uzasadnioną możliwością powiązania z badanym lekiem) zaistniałych podczas leczenia.

Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów na podstawie ich Charakterystyk Produktów Leczniczych, które wskazuje, że wśród chorych stosujących UPA, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Na podstawie powyższych danych należy zatem uznać, że **profil bezpieczeństwa upadacytynibu jest korzystny**.

Obecnie brak jest dostępnych danych dla fazy przedłużonej w formie pełnotekstowej publikacji, gdyż badania nie zostały zakończone. W raporcie uwzględniono wyniki dostępne dla fazy randomizowanej kontrolowanej PLC. Dane te wskazują na korzystny wpływ UPA w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono dwa rekordy opisujące trwające badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pierwsze z nich dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu w porównaniu z placebo oraz adalimumabem u chorych z aktywnym ŁZS i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh. Planowana data zakończenia badania to sierpień 2024 r. Drugie to badanie obserwacyjne chorych na ŁZS leczonych UPA. Planowana data zakończenia badania to marzec 2024 r. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka publication bias na poziomie bardzo niskim.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Rinvoq™ w rozpatrywanej populacji docelowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa upadacytynibu w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym

---

w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Rinvoq™]. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń w dokumencie EMA 2021 wskazano zakażenia oportunistyczne i zakażenie wirusem *Herpes Zoster* występujące z częstością zależną od wielkości dawki. **Produkt leczniczy Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego co oznacza systematyczne monitorowanie efektów leczenia, jak również jego bezpieczeństwa.**

**Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych.**

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania UPA u dorosłych chorych na ŁZS. Uzyskane wyniki były spójne – korzystny wpływ terapii UPA wykazano w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym redukcji aktywności choroby, poprawy funkcjonowania czy poprawy jakości życia chorych.

**Produkt leczniczy Rinvoq™ wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej i w leczeniu populacji chorych na ŁZS może stanowić na nią odpowiedź. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.**

---

## 16. Załączniki

### 16.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 100.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) - SELECT - PsA 1	NCT03104400	Aktywne, bez rekrutacji	AbbVie	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, fazy III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacynibu w porównaniu z placebo oraz adalimumabem u chorych z aktywnym ŁZS i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden niebiologiczny LMPCh	27 kwietnia 2017	4 sierpnia 2024
Real-World Effectiveness of Upadacitinib in Patients Joining Subgroups Either With Oligo- or Poly-Articular Psoriatic Arthritis on Minimal Disease Activity	NCT04758117	W trakcie rekrutacji	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Charakterystyka minimalnej aktywności choroby (MDA) w 24. tygodniu podczas leczenia upadacynibem u chorych z oligo- lub wielostawowym ŁZS	9 luty 2021	29 marca 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2021 r.

## 16.2.Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 101.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvoq OR "abt 494" OR abt494	300*	602^	153
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	23 068 612^^	16 895 947
#3	#1 AND #2	n/d	528	120
#4	[embase]/lim	n/d	519	n/d

\* w tym w bazie CENTRAL 295, Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 2

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania:21.01.2021 r.

## 16.3.Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA

Tabela 102.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA)

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(psoriasis OR psoriatic OR psoriatica)	56 630	9208	79 332
#2	(arthritic OR arthritis OR arthropathica OR arthropathy OR arthropathies OR arthropathic OR polyarthritis)	505 360	27319	298 561

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#3	#1 AND #2	15 416	2528	24 973
#4	(adalimumab OR humira OR amjevita OR D2E7 OR amgevita OR cyltezo OR imraldi OR solymbic OR exemptia OR fyzoclad OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hulio OR idacio OR kromeya OR mabura OR raheara OR trudexa OR Hyrimoz OR LU200134 OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab-atto" OR "abp 501" OR abp501 OR abrilada OR "abt d2e7" OR abtd2e7 OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR adaly OR amsparity OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bcd 057" OR bcd057 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "chs 1420" OR chs1420 OR cinnora OR "ct p17" OR ctp17 OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR "fkb 327" OR fkb327 OR "gp 2017" OR gp2017 OR "hlx 03" OR hlx03 OR "ibi 303" OR ibi303 OR "lu 200134" OR "m 923" OR m923 OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR "sb 5" OR sb5 OR "zrc 3197" OR zrc3197)	9 662	3476	21 963 <sup>^</sup>
#5	(certolizumab OR Cimzia OR CDP870 OR CDP870s OR "CDP 870" OR "870, CDP" OR "870s, CDP" OR "CDP 870s" OR pha738144 OR "pha 738144" OR "pha-738144" OR "Fab fragment")	8 638	1312	7 024 <sup>^</sup>
#6	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001 OR "TNTR-Fc" OR "Fusion Protein" OR "Etanercept-szszs" OR avent OR brenzys OR "chs 0214" OR chs0214 OR enerceptan OR "enia 11" OR enia11 OR erelzi OR "etanercept-ykro" OR eticovo OR "gp 2015" OR "gp 2015c" OR gp2015 OR gp2015c OR "hd 203" OR hd203 OR infinitam OR "lbec 0101" OR lbec0101 OR lifmior OR nepexto OR opinercept OR "sb 4" OR sb4 OR tunex OR "ylb 113" OR ylb113)	50 651	3809	61 981 <sup>^</sup>
#7	(golimumab OR Simponi OR "CNTO 148" OR "CNTO-148" OR cnto148 OR "148, CNTO")	1 344	767	4 409 <sup>^</sup>
#8	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR remsima OR revellex OR flixabi OR Zessly OR Renflexis OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "abp 710" OR abp710 OR avsola OR "gp 1111" OR gp1111 OR "infliximab-axxq" OR "infliximab-qbtx" OR ixifi OR "pf 6438179" OR "pf 6438179" OR pf06438179 OR pf6438179 OR renflexis OR "ta 650" OR ta650)	15 769	2 674	30 815 <sup>^</sup>
#9	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	651	500	1 310 <sup>^</sup>



Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#10	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" OR Cosentyx)	1 289	932	2 901 <sup>^</sup>
#11	(tasocitinib OR tofacitinib OR "tofacitinib citrate" OR "tofacitinib citrate" OR Xeljanz OR "CP 690,550" OR CP690550 OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550" OR "cp690 550" OR "cp 690550-10" OR "cp 690, 550" OR "cp 690550 10")	120 778	862	3 851 <sup>^</sup>
#12	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	196 262	10 566	102 658
#13	#3 AND #12	2 823	1 268 <sup>^^</sup>	5 965
#14	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	1 640 249	n/d	1 868 694 <sup>^^^</sup>
#15	#13 AND #14	510	n/d	1 304
#16	embase/lim <sup>12</sup>	n/d	n/d	74

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>trafienia w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

<sup>^^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 3.02.2021 r.

## 16.4.Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych – porównanie bezpośrednie

Tabela 103.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Rinvoq	23
	upadacitinib	51
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych)	Rinvoq	1

<sup>12</sup> Wykluczono ab. konferencyjne

Baza	Strategia	Wynik
zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	upadacitinib	1
<b>WHO UMC*</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Rinvoq	1
	upadacitinib	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Rinvoq	25
	upadacitinib	26
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Rinvoq OR upadacitinib	49
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	Rinvoq OR upadacitinib	32
<b>URPLWMIPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Rinvoq	0
	upadacytynib	0

\*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

\*\*zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 24.03.2021 r.

## 16.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 16.5.1. SELECT-PsA 1

SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorzy zostali zrandomizowani z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi w stosunku 1:1:1:1 do grup przyjmujących doustnie UPA 15 mg, UPA 30 mg, s.c. ADA 40 mg lub PLC. W 24 tygodniu chorzy otrzymujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup UPA 15 mg lub 30 mg (w stosunku 1:1) niezależnie od odpowiedzi. Randomizację stratyfikowano na podstawie powierzchni łuszczycy (<math>\geq 3\%</math> lub <math>&lt; 3\%</math> powierzchni ciała (BSA)), obecnego stosowania co najmniej 1 LMPCh, zapalenia palców i przyczepów ścięgniętych;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> osoby sprawujące bezpośredni nadzór nad przebiegiem badania i zarządzające nim (z wyjątkiem zespołu ds. zarządzania dostawami leków), badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy zostali zaślepieni na leczenie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 224 (13,1%) z 1 705 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <p><u>do 12 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy UPA 15 mg 18 (4,2%) z 430 chorych***: 7 (1,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,5%) z innych powodów;</li> <li>z grupy UPA 30 mg 18 (4,3%) z 423 chorych: 12 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,2%) z innych powodów;</li> <li>z grupy ADA 40 mg 19 (4,4%) z 429 chorych: 8 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (1,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;</li> <li>z grupy PLC 24 (5,7%) z 423 chorych: po 9 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) z innych powodów, 2 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> </ul> <p><u>do 24 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z grupy UPA 15 mg 31 (7,5%) z 412 chorych: po 10 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, po 5 (1,2%) z powodu traty z okresu obserwacji i innych powodów, 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia;</li> <li>z grupy UPA 30 mg 34 (8,4%) z 405 chorych: 19 (4,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) z innych powodów, 2 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>z grupy ADA 40 mg 36 (8,8%) z 410 chorych: 18 (4,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji i braku skuteczności leczenia, 2 (0,5%) z innych powodów;</li> <li>z grupy PLC 44 (11,0%) z 399 chorych: 19 (4,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (1,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (1,0%) z innych powodów, 3 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> analizy skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), która obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę upadacytynibu, placebo lub adalimumabu;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> AbbVie;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 281 ośrodków z 45 krajów;</p>

**SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)**

**Okres obserwacji:** 24 tyg.;

**Analiza statystyczna:** zaplanowana liczebność próby równa 1 640 chorych, aby zapewnić co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy między UPA a PLC dla pierwszorzędowego punktu końcowego i większości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oraz co najmniej 85% mocy do oceny *non-inferiority* i *superiority* dla każdej dawki UPA w porównaniu z ADA w odniesieniu do odpowiedzi ACR20 w 12. tyg. Badanie nie miało mocy pozwalającej na porównanie UPA z ADA pod względem zmiany w stosunku do wartości początkowej odnośnie nasilenia bólu i wyniku HAQ-DI. Wszystkie obliczenia mocy i wielkości próby przeprowadzono przy dwustronnym poziomie istotności 0,025, przy uwzględnieniu wskaźnika rezygnacji równego 10%.

Ogólny poziom błędów I typu w obliczeniach pierwszorzędowego punktu końcowego i 14 uszeregowanych drugorzędowych punktów końcowych kontrolowano za pomocą dwuczęściowej, sekwencyjnej, graficznej procedury wielokrotnego testowania. Część 1 rozpoczęła się od pierwotnego punktu końcowego,  $\alpha$  wynosiło 0,0499 dla każdej dawki, po czym następowała wcześniej określona hierarchiczna ścieżka transferu  $\alpha$ , która obejmowała transfer w dół wzdłuż sekwencji punktów końcowych w każdej dawce, a także między każdą dawką UPA. Część 2 była testowana tylko wtedy, gdy wyniki dla wszystkich punktów końcowych dla obu dawek w części 1 były znaczące statystycznie. Jeśli wyniki dla niektórych punktów końcowych w części 1 nie były istotne, wówczas żadne  $\alpha$  nie zostało przekazane do części 2 analizy. Punkty końcowe w części 2 testowano przy użyciu poziomu  $\alpha$  w ustalonej kolejności. Gdy wyniki dla punktu końcowego zostały uznane za istotne, jego poziom istotności został przeniesiony do kolejnych punktów końcowych zgodnie z ustaloną kolejnością. Gdy analiza hierarchiczna zakończyła się niepowodzeniem, kolejne punkty końcowe nie były testowane i podano tylko oszacowania punktowe z 95% CI bez korekty wielokrotności.

Dla binarnych punktów końcowych, grupy badane porównano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z dostosowaniem do aktualnego stosowania LMPCh dla każdej dawki UPA w porównaniu z PLC. Do obsługi brakujących danych zastosowano przypisanie braku odpowiedzi. Przedstawiono różnice międzygrupowe w odsetku chorych z odpowiedzią i związane z nimi przedziały ufności (95% CI) z zastosowaniem normalnego przybliżenia różnicy między grupami. W odniesieniu do odsetka chorych z odpowiedzią ACR20 w 12. tyg., podejście *non-inferiority* każdej dawki UPA w porównaniu z ADA oceniano stosując podejście trójgrupowe Kocha; hipotezę *non-inferiority* osiągnięto, jeśli UPA zachował co najmniej 50% efektu ADA po odjęciu placebo. W pierwotnym planie porównania *non-inferiority* UPA vs ADA pod kątem odpowiedzi ACR20 w 12. tygodniu zastosowano margines 15 punktów procentowych.

W przypadku nieradiograficznych ciągłych punktów końcowych analizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem stałych efektów leczenia, wizyt, interakcji z efektem czynnika leczenia w zależności od wizyty, aktualnym stosowaniem LMPCh (tak vs. nie) i odpowiednią wartością wyjściową jako współzmienną. Brakujące dane zostały imputowane za pomocą MMRM, przy założeniu losowości brakujących danych. Średnie różnice najmniejszych kwadratów i związane z nimi 95% przedziały ufności przedstawiono przy użyciu MMRM. Wstępnie określone analizy wrażliwości, w których zastosowano metodę punktu krytycznego, przeprowadzono dla zmiany wyniku HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej. Analizy wrażliwości *post hoc* przeprowadzono dla wyników SF-36 PCS i FACIT-F. Przedziały ufności dla różnic między grupami dla dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych i analiz wrażliwości nie były korygowane pod kątem liczności i nie można wyciągać z nich żadnych wniosków klinicznych;

**Podejście do testowania hipotezy:** W badaniu testowano zarówno podejście *superiority* jak i *non-inferiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- kliniczne rozpoznanie ŁZS z objawami trwającymi co najmniej 6 miesięcy i spełnianie kryteriów CASPAR;
- aktywna choroba na początku badania definiowana jako  $\geq 3$  tkliwe i obrzęknięte stawy;
- obecność w badaniu przesiewowym  $\geq 1$  erozji w badaniu RTG lub hs-CRP  $> GGN$ ;
- rozpoznanie aktywnej łuszczyicy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczyicy plackowatej;
- niewystarczająca odpowiedź (brak skuteczności po co najmniej 12 tyg. terapii) na stosowany wcześniej lub obecnie co najmniej 1 nie biologiczny LMPCh przy maksymalnej tolerowanej dawce<sup>^</sup>;
- jednoczesne leczenie nie biologicznymi LMPCh w momencie przystąpienia do badania - chorzy muszą przyjmować  $\leq 2$  nie biologiczne LMPCh<sup>^^</sup> (używanie MTX w połączeniu z LEF jest zabronione). Chorzy muszą zaprzestać stosowania LMPCh przed wizytą początkową<sup>^^^</sup>;
- przyjmowanie NLPZ w stabilnych dawkach: acetaminofen/paracetamol, opiaty o małej mocy (tramadol lub połączenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu), doustne kortykosteroidy (w dawce  $\leq 10$  mg/dobę odpowiednika prednizonu)<sup>#</sup>;
- zaprzestanie stosowania opiatów (z wyjątkiem tramadolu lub połączenia acetaminofenu lub kodeiny i hydrokodonu) co najmniej 1 tydzień przed pierwszą dawką badanego leku i doustnej tradycyjnej medycyny chińskiej co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku;

**SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)**

- wymagane jest leczenie co najmniej jednym z następujących leków podstawowych (tam, gdzie jest to wymagane tylko przez lokalne wymagania): nie biologicznymi LMPCh, NLPZ, paracetamolem, opiatami o małej sile działania (tramadol lub połączenie acetaminofenokodeiny lub hydrokodonu) lub doustne kortykosteroidy (w ustalonych dawkach);
- kobiety w wielu rozrodczym: negatywny wynik testu ciążyowego w surowicy podczas badania przesiewowego (w przypadku wyniku granicznego, istnieje konieczność ponownego wykonania testu  $\geq 3$  dni później) oraz negatywny wynik testu ciążyowego z moczu podczas wizyty;
- kobiety po menopauzie, trwałej sterylizacji chirurgicznej lub w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie przynajmniej jednej skutecznej metody kontroli urodzeń określonej w protokole od wizyty początkowej do co najmniej 150 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie (ADA) oraz 30 dni po ostatniej dawce leku podawanego doustnie (UPA);
- podpisanie i opatrzenie datą świadomej zgody zatwierdzonej przez Niezależny Komitet ds. Etyki (IEC)/Instytucjonalną Radę Rewizyjną (IRB) w przypadku uczestników z Japonii <20 r. ż., konieczne jest podpisanie zgody przez rodzica lub opiekuna prawnego.

**Kryteria wykluczenia:**

- wcześniejsza ekspozycja na jakiegokolwiek biologiczne środki immunomodulujące;
- wcześniejsze leczenie dowolnym inhibitorem JAK (m.in. ruksolitynib, tofacytynib, baricytynib i filgotynib);
- leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (zależnie od tego który z okresów jest dłuższy) status uczestnika w innym badaniu klinicznym;
- obecne leczenie >2 nie biologicznymi LMPCh lub stosowanie LMPCh innych niż MTX, SSZ, LEF, apemilast, HCQ, bukylamina lub iguratimod lub stosowanie MTX w połączeniu z LEF na początku badania;
- obecne lub przebyte zakażenie:
  - obecność w wywiadzie rozsiajanego lub nawracającego półpaśca (nawet pojedynczy epizod);
  - obecność w wywiadzie rozpowszechnionej opryszczki pospolitej (nawet pojedynczy epizod);
  - obecność w wywiadzie znanych infekcji inwazyjnych, np. listerioza i histoplazmoza;
  - aktywne zakażenie HIV (definiowane jako potwierdzony, dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HIV) lub zespół niedoboru odporności;
  - aktywna gruźlica lub parametry wykluczające związane z tą chorobą;
  - dodatni wynik beta-D-glukanu (badanie przesiewowe w kierunku *pneumocystis jiroveci*)<sup>###</sup>;
  - aktywne zakażenia wymagające leczenia pozajelitowymi lekami przeciwinfekcyjnymi w ciągu 30 dni lub doustnymi środkami przeciwinfekcyjnymi w ciągu 14 dni przed wizytą początkową;
  - przewlekła nawracająca infekcja i/lub aktywna infekcja wirusowa, która w opinii badacza dyskwalifikuje chorego z udziału w badaniu;
  - aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV<sup>###</sup>;
- incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, stentowanie wieńcowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niekontrolowane ciśnienie tętnicze definiowane jako potwierdzone ciśnienie skurczowe krwi >160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mgHg;
- chory będący biorcą narządu, którego przeszczepienie wymagało zastosowania terapii immunosupresyjnej;
- historia perforacji przewodu pokarmowego (inna niż zapalenie wyrostka robaczkowego lub uraz penetrujący), zapalenie uchyłków jelita lub znacznie zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego według oceny badacza;
- stany, które mogą zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita;
- historia nowotworów złośliwych z wyjątkiem pomyślnie wyleczonego NMSC lub raka zlokalizowanego w obrębie szyjki macicy *in situ*;
- historia choroby demielinizacyjnej, takiej jak stwardnienie rozsiane lub objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną (w tym zapalenie rdzenia kręgowego);
- inne klinicznie istotne schorzenia lub jakiegokolwiek powód, który według badacza ingerowałby w udział chorego w badaniu lub udział w badaniu mógłby nieść ryzyko dla chorego, chorzy z bardzo złym stanem funkcjonalnym, który uniemożliwia samoopiekę (oraz chorzy na wózkach inwalidzkich i trwale leżący);
- stosowanie:
  - doustnych retinoidów w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej;
  - fumaranów w ciągu 1 tygodnia od wizyty początkowej;
  - PUVA w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej;
  - UVA, UVB lub laseroterapii w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej;
  - miejscowych metod leczenia łuszczy, w tym szamponów leczniczych, w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej (dozwolone: łagodne (bez beta lub alfa-hydroksykwasy, mocznika lub kwasu

**SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)**

salicylowego) emolienty, kortykosteroidy miejscowe o niskiej mocy (klasa VI lub VII) na dłoń, podeszwy stóp, twarz, okolice sutka i pachwinę, miejscowe leczenie przeciw śwідowici bez oczekiwanego wpływu na łuszczycowe zmiany skórne);

- ogólnoustrojowe stosowanie silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A lub silnych induktorów CYP3A;
- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 4 tyg. (w przypadku chorych z Japonii w ciągu 8 tyg.) przed wizytą początkową lub potrzeba otrzymania żywej szczepionki podczas udziału w badaniu, w okresie co najmniej 4 tyg. (w przypadku chorych z Japonii 8 tyg.) od ostatniej dawki badanego leku (UPA) oraz co najmniej 70 dni po ostatniej dawce ADA;
- otrzymanie doustnych lub pozajelitowych leków Tradycyjnej Medycyny Chińskiej w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową, przyjmowanie opioidowych leków przeciwbólowych (z wyjątkiem tramadolu lub kombinacji paracetamolu i kodeiny lub hydrokodonu) w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania lub wziewną marihuanę w ciągu 2 tygodni przed badaniem;
- reakcje alergiczne w wywiadzie lub znaczna wrażliwość na składniki badanych leków (lub ich substancji pomocniczych) i/lub inne produkty w tej samej klasie;
- historia fibromialgii, jakiegokolwiek zapalenia stawów z początkiem przed ukończeniem 17 r.ż. lub aktualne rozpoznanie zapalnej choroby stawów innej niż ŁZS (w tym między innymi RZS, dna moczanowa, choroby nakładające się tkanki łącznej, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy)<sup>6</sup>;
- historia znaczącego klinicznie (według oceny badacza) nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- ciąża, karmienie piersią lub rozważanie zajścia w ciążę podczas badania lub w okresie około 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki UPA lub 150 dni po przyjęciu ADA;
- wartości laboratoryjne w okresie przesiewowym:
  - AST >2xGGN, ALT >2xGGN, GFR według MDRD <40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, WBC <2 500/μl, ANC <1 500/μl, PLT <100 000/μl, ALC < 800/μl, hemoglobina <10 g/d;
- aktywna choroba skóry inna niż łuszczycyca, która może przeszkadzać w ocenie łuszczycy;
- pozastawowe objawy ŁZS np. łuszczycyca, zapalenie błony naczyniowej oka lub choroba zapalna jelit nie stabilne klinicznie przez co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- operacja stawów lub leczenie kortykosteroidami dostawowe, domięśniowe, dożylnie, punktowe lub wewnątrz pochewki lub kaletki ścięgnistej w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą początkową;
- stwierdzenie przez badacza (z jakiegokolwiek powodu), że chory nie powinien przyjąć upadacytylibu lub adalimumabu, chorzy z przeciwwskazaniami do przyjmowania adalimumabu.

**Dane demograficzne**

Parametr	UPA 15 mg	UPA 30 mg	ADA 40 mg	PLC	
Liczba chorych	429	423	429	423	
Mężczyźni, n (%)	191 (44,5)	187 (44,2)	207 (48,3)	212 (50,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,6 (12,2)	49,9 (12,4)	51,4 (12,0)	50,4 (12,2)	
Rasa biała, n (%)	386 (90,0)	377 (89,1)	375 (87,4)	377 (89,1)	
Czas od rozpoznania ŁZS, średnia (SD) [lata]	6,2 (7,4)	5,9 (6,4)	5,9 (7,1)	6,2 (7,0)	
BMI ≥25, n (%) [kg/m <sup>2</sup> ]	342 (79,7)	319 (75,4)	334 (77,9)	329 (77,8)	
Stosowanie nie bLMPCh na początku badania <sup>%%</sup> , n (%)	ogółem	353 (82,3)	346 (81,8)	270 (62,9)	347 (82,0)
	MTX	279 (65,0)	268 (63,4)	267 (62,2)	267 (63,1)
	MTX+inny nie bLMPCh	20 (4,7)	27 (6,4)	16 (3,7)	26 (6,1)
	Nie bLMPCh inny niż MTX	54 (11,9)	51 (12,1)	61 (14,2)	54 (12,8)

SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)					
Stosowanie glukokortykoidów na początku badania, n (%)		73 (17,0)	71 (16,8)	72 (16,8)	70 (16,5)
Liczba wcześniejszych niepowodzeń bLMPCh, n (%)	0	353 (82,3)*	343 (81,8)*	347 (80,9)*	347 (82,0)*
	1	136 (31,7)*	127 (30,0)*	127 (29,6)*	126 (29,8)*
	2	270 (62,9)*	267 (63,1)*	265 (61,8)*	241 (57,0)*
	≥3	238 (55,5)*	236 (55,8)*	222 (51,7)*	211 (49,9)*
Stosowanie co najmniej 1 nie-bLMPCh na początku badania, n (%)		221 (51,5)*	211 (49,9)*	221 (51,5)*	213 (50,4)*
TJC68, średnia (SD)		20,4 (14,7)	19,4 (13,3)	20,1 (13,8)	20,0 (14,3)
SJC66, średnia (SD)		11,6 (9,3)	10,6 (7,1)	11,6 (8,8)	11,0 (8,2)
Wynik HAQ-DI <sup>%%%</sup> , średnia (SD)		1,2 (0,7)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)
Wynik hs-CRP >GGN <sup>§</sup> , n (%) [mg/l]		324 (75,5)	324 (76,6)	308 (71,8)	324 (76,6)
BSA-Ps ≥3%, n (%)		214 (49,9)	210 (49,6)	211 (49,2)	211 (49,9)
Wynik PASI (dla chorych z BSA-Ps ≥3%) <sup>§§</sup> , średnia (SD)		9,8 (10,0)	9,5 (8,8)	9,4 (8,5)	11,2 (11,4)
Liczba stawów objętych zapaleniem (dla chorych z wartością >0 na początku badania), średnia		3,1	2,6	3,1	3,1
Wynik LEI (dla chorych z wartością >0 na początku badania), średnia		2,6	2,6	2,5	2,7
Wynik oceny bólu przez chorego <sup>§§§</sup> , średnia (SD)		6,2 (2,1)	5,9 (2,1)	6,0 (2,1)	6,1 (2,1)
Wynik sIGA <sup>§</sup> , n (%)	0	34 (7,9)	21 (5,0)	34 (7,9)	24 (5,7)
	1	73 (17,0)	78 (18,4)	65 (15,2)	86 (20,3)
	2	170 (39,6)	173 (40,9)	181 (42,2)	167 (39,5)
	3	133 (31,0)	128 (30,3)	132 (30,8)	119 (28,1)
	4	19 (4,4)	23 (5,4)	17 (4,0)	27 (6,4)
Obecność zapalenia przyczepów ścięgnistych, n (%)		270 (62,9)	267 (63,1)	265 (61,8)	241 (57,0)
Obecność zapalenia palców, n (%)		136 (31,7)	127 (30,0)	127 (29,6)	126 (29,8)
<b>INTERWENCJA</b>					
<p><b>Interwencja badana:</b> UPA i.v. 15 mg raz dziennie; UPA i.v. 30 mg raz dziennie;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> ≤2 niebiologiczne LMPCh (MTX, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukylamina lub iguratimod stosowane przez ≥12 tygodni w stałej dawce przez ≥4 tygodnie przed wizytą początkową;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.; PLC</p>					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku HAQ-DI (12 tyg.);</li> </ul>					

**SELECT-PsA 1 (ab. konf McInnes 2020, EMA 2021)**

- Odsetek chorych uzyskujących wynik sIGA=0 lub 1 i co najmniej 2-punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej (16 tyg.);
- Wynik PASI75 (dla chorych BSA-Ps  $\geq 3\%$  na początku badania) (16 tyg.);
- Zmiana wyniku skali PsA Sharp/van der Heijde Score (24 tyg.);
- Odsetek chorych osiągających MDA (24 tyg.);
- Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie przyczepów ścięgniętych (LEI=0) (24 tyg.);
- Odpowiedź ACR20 (*non-inferiority* UPA vs ADA) (12 tyg.);
- Zmiana wyniku PCS w SF-36 (12 tyg.);
- Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (12 tyg.);
- Odpowiedź ACR20 (*superiority* UPA vs ADA) (12 tyg.);
- Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie palców (LDI=0) (24 tyg.);
- Zmiana w ocenie bólu (w skali NRS) (*superiority* UPA vs ADA) (12 tyg.);
- Zmiana wyniku HAQ-DI (*superiority* UPA vs ADA) (12 tyg.);
- Zmiana wyniku kwestionariusza SAPS (16 tyg.);
- Odpowiedź ACR50 (12 tyg.);
- Odpowiedź ACR70 (12 tyg.);
- Odpowiedź ACR20 (2 tyg.).

\*obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*chorych, którzy stosowali jakikolwiek rodzaj tytoniu przypisano do kategorii „obecnie”, chorzy, którzy stosowali jakikolwiek rodzaj tytoniu w przeszłości zostali przydzieleni do kategorii „w przeszłości”, chorzy nie stosujący nigdy żadnego rodzaju tytoniu zostali przydzieleni do kategorii „nigdy”

\*\*\*1 chory nie otrzymał leczenia

^niewystarczająca odpowiedź na MTX definiowana jako  $\geq 15$  do  $\leq 25$  mg/tydzień; lub  $\geq 10$  mg/tydzień u chorych nietolerujących MTX w dawkach  $\geq 12,5$  mg/tydzień po całkowitym dostosowaniu dawki; dla chorych w Chinach, Korei, Malezji, Singapurze, Hongkongu (Chiny), Tajwanie i Japonii niewystarczająca odpowiedź na MTX była definiowana jako  $\geq 7,5$  mg/tydzień, SSZ, LEF, cyklosporyna, apremilast, bukylamina lub iguratimod lub chory ma nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania LMPCh zgodnie z definicją badacza, leczenie  $\leq 2$  nie biologicznymi LMPCh (z wyjątkiem kombinacji MTX i leflunomid). Dozwolone były: MTX, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukylamina lub iguratimod stosowane przez  $\geq 12$  tygodni przy stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed wizytą początkową

^^w następujących dawkach: MTX ( $\leq 25$  mg/tydzień), SSZ ( $\leq 3000$  mg/dobę), LEF ( $\leq 20$  mg/dobę), apremilast ( $\leq 60$  mg/dobę), HCQ ( $\leq 400$  mg/dobę), bukylamina ( $\leq 300$  mg/dobę) i iguratimod ( $\leq 50$  mg/dzień) przez  $\geq 12$  tygodni i o stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed wizytą początkową. Inne LMPCh nie są dozwolone

^^okres wymywania:  $\geq 8$  tygodni dla LEF, jeśli nie zastosowano żadnej procedury wymywania lub przestrzegano procedury wymywania (tj. 11 dni wymywania z cholestyraminą lub 30 dni węglem aktywnym lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami);  $\geq 4$  tygodnie dla wszystkich pozostałych

#kortykosteroidy wziewne dla stabilnych schorzeń są dozwolone, ale muszą być przyjmowane w stałej dawce przez  $\geq 1$  tydzień przed wizytą początkową

##tylko chorzy z Japonii

###definiowane jako: HBV: pozytywny wynik lub wykrycie powierzchniowego antygenu HBV w jakościowym teście PCR u chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał rdzeniowych HBV (oraz u chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał powierzchniowych przeciw HBV w Japonii lub tam, gdzie jest to wymagane przez lokalne wymagania); HCV: wykrywalne RNA u każdego chorego z przeciwciałami anti-HCV

%historia reaktywnego zapalenia stawów lub osiowej spondyloartropatii, w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, jest dozwolona w przypadku udokumentowania zmiany rozpoznania na PsA lub dodatkowego rozpoznania PsA. Wcześniejsza historia fibromialgii jest dozwolona, jeśli udokumentowano zmianę diagnozy na PsA lub dokumentację, że rozpoznanie fibromialgii zostało postawione nieprawidłowo

%%dozwolone było stosowanie metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, apremilastu, hydroksychlorochiny, bukylaminy i iguratimodu

%%%wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 3, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższy poziom niepełnosprawności

\$GGN dla białka C-reaktywnego wynosi 2,87 mg/l

\$zakres od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie łuszczycy



§§§wyniki oceny bólu przez chorego były oparte na skali NRS o zakresie od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki wskazywały na większe nasilenie bólu

&wyniki wahają się od 0 do 4, przy czym wyższe wyniki wskazują na poważniejsze zajęcie skóry

&&obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych została zdefiniowana przez wynik większy niż 0 wg LEI zakres od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki wskazują na więcej dotkniętych miejsc

&&&obecność zapalenia palców określono na podstawie wyniku wyższego niż 0 w LDI wyższe wyniki wskazują na więcej dotkniętych miejsc

## 16.5.2. SELECT-PsA 2

SELECT-PsA 2 (Mease 2020)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych zrandomizowano z wykorzystaniem systemu <i>Interactive Response Technology</i> w stosunku 2:2:1:1 do grup UPA 15 mg lub 30 mg, a także placebo. Randomizację stratyfikowano według rozległości łuszczy (≥3%/&lt;3% powierzchni ciała (BSA)), obecnego stosowania co najmniej 1 LMPCh i liczby wcześniej stosowanych z niepowodzeniem biologicznych LMPCh (1 vs &gt;1). Po 24 tygodniach chorych z grupy PLC ponownie randomizowano do grup UPA 15 mg lub UPA 30 mg;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, tabletki ABT-494 (UPA)/PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 150 (23,4%) z 642 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <p><u>po 12 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy UPA 15 mg 9 (4,3%) z 211 chorych: 4 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,9%) z innych powodów;</li> <li>• z grupy UPA 30 mg 13 (5,9%) z 219 chorych: 6 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) z innych powodów, po 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności leczenia;</li> <li>• z grupy PLC 29 (13,7%) z 212 chorych: 12 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> <p><u>po 24 tyg. badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy UPA 15 mg 26 (12,9%) z 202 chorych: 15 (7,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (2,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,0%) z innych powodów;</li> <li>• z grupy UPA 30 mg 30 (14,6%) z 206 chorych: 16 (7,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,9%) z innych powodów, 2 (1,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• z grupy PLC 43 (23,5%) z 183 chorych: 14 (7,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 13 (7,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,1%) z innych powodów.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> AbbVie;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 123 ośrodki z 17 krajów;</p>

### SELECT-PsA 2 (Mease 2020)

**Okres obserwacji:** badanie trwające (w publikacji Mease 2020 przedstawiono wyniki dla 24 tygodni);

**Analiza statystyczna:** Ogólny wskaźnik błędów typu I głównych punktów końcowych i uszeregowanych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych był kontrolowany za pomocą graficznej procedury wielokrotnego testowania, zaczynając od pierwszorzędnego punktu końcowego przy użyciu poziomu istotności  $\alpha/2$  dla każdej dawki, po którym następowała wcześniej określona ścieżka transferu  $\alpha$ , która obejmowała transfer w dół wzdłuż sekwencji punktów końcowych w ramach każdej dawki, jak również transfer krzyżowy. Gdy punkt końcowy został uznany za istotny, jego poziom istotności przenoszono do kolejnych punktów końcowych zgodnie z ustaloną kolejnością i wagą. Wszystkie inne wyniki zostały z góry określone w protokole i planie analizy statystycznej bez korekty ze względu na liczebność. W celu porównania binarnych punktów końcowych leczenia zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszel dostosowujący się do współczynnika stratyfikacji bieżącego stosowania LMPCh (tak/nie). W przypadku brakujących danych zastosowano imputację opartą na chorych niereagujących na leczenie (chorzy z brakującymi danymi w określonym tygodniu lub ci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie badanym lekiem, zostali uznani za niereagujących). W przypadku ciągłych punktów końcowych analizy przeprowadzono przy użyciu modelu efektów mieszanych, powtarzanych pomiarów w oparciu o obserwowane dane podłużne, które obejmowały stałe efekty leczenia, wizytę, interakcję między wizytami, współczynnik stratyfikacji aktualnego stosowania LMPCh (tak/nie) i stałą współzmienną pomiaru wyjściowego. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji wariancji. Chorzy, którzy spełnili kryteria przerwania leczenia, zostali uznani za niereagujących;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- kliniczne rozpoznanie ŁZS i spełnienie kryteriów CASPAR;
- aktywna choroba definiowana jako  $\geq 3$  tkliwe (na podstawie oceny 68 stawów) i obrzęknięte stawy (na podstawie oceny 66 stawów);
- rozpoznanie aktywnej łuszczycy plackowatej lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej;
- niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie co najmniej jednym biologicznym LMPCh przez okres co najmniej 12 tygodni;
- zaprzestanie stosowania wszystkich bLMPCh przed podaniem pierwszej dawki badanego leku<sup>^^</sup>;
- leczenie  $\leq 2$  nie biologicznymi LMPCh w trakcie badania w ściśle określonych dawkach (z wyjątkiem połączenia metotreksatu i leflunomidu);
- przerwanie stosowania LMPCh przed wizytą początkową<sup>#</sup>;
- przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ, acetaminofenu/ paracetamolu, Opiatów o małej sile działania (tramadol lub połączenie acetaminofenu i kodeiny lub hydrokodonu), doustnych kortykosteroidów lub wziewnych kortykosteroidów w stabilnych warunkach medycznych, muszą one być stosowane w stałej dawce przez  $\geq 1$  tydzień przed wizytą początkową;
- zaprzestanie stosowania opiatów (z wyjątkiem tramadolu lub połączenia acetaminofenu lub kodeiny i hydrokodonu) co najmniej 1 tydzień przed pierwszą dawką badanego leku i doustnej tradycyjnej medycyny chińskiej co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku;
- negatywny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego (kobiety w wieku rozrodczym), w przypadku wyniku granicznego, istnieje konieczność ponownego wykonania testu  $\geq 3$  dni później oraz negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty początkowej u kobiet w wieku rozrodczym;
- kobiety po menopauzie, trwałej sterylizacji chirurgicznej lub w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie przynajmniej jednej skutecznej metody kontroli urodzeń określonej w protokole od wizyty początkowej do co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku;
- mężczyźni aktywni seksualnie z partnerką (partnerkami) w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję (określoną w protokole) od wizyty początkowej do co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku;
- podpisanie i opatrzenie datą świadomej zgody zatwierdzonej przez Niezależny Komitet ds. Etyki (IEC)/Instytucjonalną Radę Rewizyjną (IRB) w przypadku uczestników z Japonii <20 r. ż., konieczne jest podpisanie zgody przez rodzica lub opiekuna prawnego.

#### Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie dowolnym inhibitorem JAK (np. ruksolitynib, tofacytynib, baricytynib, filgotynib);

**SELECT-PsA 2 (Mease 2020)**

- obecne leczenie >2 nie biologicznymi LMPCh lub stosowanie LMPCh innych niż metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, apremilast, hydroksychlorochina, bukyłamina lub iguratimod lub stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leflunomidem;
- historia fibromialgii, jakiegokolwiek zapalenia stawów z początkiem przed ukończeniem 17 r.ż. lub aktualne rozpoznanie zapalnej choroby stawów innej niż ŁZS (w tym między innymi dna moczanowa, choroby nakładające się tkanki łącznej, twardzina skóry, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy)\*;
- leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (zależnie od tego, który z okresów jest dłuższy) status uczestnika w innym badaniu klinicznym;
- obecne lub przebyte zakażenie:
  - obecność w wywiadzie rozsianego lub nawracającego półpaśca (nawet pojedynczy epizod);
  - obecność w wywiadzie rozpowszechnionej opryszczki pospolitej (nawet pojedynczy epizod);
  - obecność w wywiadzie znanych infekcji inwazyjnych, np. listerioza i histoplazmoza;
  - aktywne zakażenie HIV (definiowane jako potwierdzony, dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HIV) lub zespół niedoboru odporności;
  - aktywna gruźlica lub parametry wykluczające związane z tą chorobą;
  - dodatni wynik beta-D-glukanu (badanie przesiewowe w kierunku *pneumocystis jirovecii*)###;
  - aktywne zakażenia wymagające leczenia pozajelitowymi lekami przeciwnieinfekcyjnymi w ciągu 30 dni lub doustnymi środkami przeciwnieinfekcyjnymi w ciągu 14 dni przed wizytą początkową;
  - przewlekła nawracająca infekcja i/lub aktywna infekcja wirusowa, która w opinii badacza dyskwalifikuje chorego z udziału w badaniu;
  - aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV###;
- incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mięśnia sercowego, stentowanie wieńcowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niekontrolowane ciśnienie tętnicze definiowane jako potwierdzone ciśnienie skurczowe krwi >160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mgHg;
- chory będący biorcą narządu, którego przeszczepienie wymagało zastosowania terapii immunosupresyjnej;
- historia perforacji przewodu pokarmowego (inna niż zapalenie wyrostka robaczkowego lub uraz penetrujący), zapalenie uchyłków jelita lub znacznie zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego według oceny badacza;
- stany, które mogą zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita;
- historia nowotworów złośliwych z wyjątkiem pomyślnie wyleczonego NMSC lub raka zlokalizowanego w obrębie szyjki macicy *in situ*;
- inne klinicznie istotne schorzenia lub jakikolwiek powód, który według badacza ingerowałby w udział chorego w badaniu lub udział w badaniu mógłby nieść ryzyko dla chorego, chorzy z bardzo złym stanem funkcjonalnym, który uniemożliwia samoopiekę (oraz chorzy na wózkach inwalidzkich i trwale leżący);
- stosowanie doustnych retinoidów w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej;
- naświetlanie PUVA w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej, naświetlanie UVA lub UVB w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej;
- miejscowe leczenie (z wyjątkiem niskiej mocy (klasy VI i VII) kortykosteroidów stosowanych wyłącznie na dłoń, twarz, dolne partie stóp, okolice sutka i pachwiny) w ciągu 2 tygodni od wizyty początkowej z wyjątkiem szamponów niezawierających kortykosteroidów oraz bezbarwnych emolientów bez beta i alfa-hydroksykwasów;
- ogólnoustrojowe stosowanie silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A lub silnych induktorów CYP3A;
- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 4 tyg. (w przypadku chorych z Japonii w ciągu 8 tyg.) przed wizytą początkową lub potrzeba otrzymania żywej szczepionki podczas udziału w badaniu, w okresie co najmniej 4 tyg. (w przypadku chorych z Japonii 8 tyg.) od ostatniej dawki badanego leku;
- otrzymanie doustnych lub pozajelitowych leków Tradycyjnej Medycyny Chińskiej w ciągu tygodnia przed wizytą początkową;
- reakcje alergiczne lub znaczna wrażliwość na składniki badanego leku (lub jego substancje pomocnicze) i / lub inne produkty w tej samej klasie w wywiadzie;
- historia znaczącego klinicznie (według oceny badacza) nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- ciąża, karmienie piersią lub rozważanie zajścia w ciążę podczas badania lub w okresie około 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;
- mężczyźni rozważający poczęcie dziecka lub oddanie nasienia podczas badania lub w okresie około 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;
- wartości laboratoryjne w okresie przesiewowym:

<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST &gt;2xGGN, ALT &gt;2xGGN, GFR według MDRD &lt;40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, WBC &lt;2 500/μl, ANC &lt;1 500/μl, PLT &lt;100 000/μl, ALC &lt; 800/μl, hemoglobina &lt;10 g/d;</li> <li>• aktywna choroba skóry inna niż łuszczyca, która może przeszkadzać w ocenie łuszczycy;</li> <li>• pozastawowe objawy ŁZS np. łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka lub choroba zapalna jelit nie stabilne klinicznie przez co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• operacja stawów lub leczenie kortykosteroidami dostawowe, domięśniowe, dożylnie, punktowe lub wewnątrz pochewki lub kaletki ścięgnowej w ciągu ostatnich 8 tygodni przed wizytą początkową;</li> <li>• stwierdzenie przez badacza (z jakiegokolwiek powodu), że chory nie powinien przyjąć upadacytyribu.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr		UPA 15 mg	UPA 30 mg	PLC
Liczba chorych		211	218	212
Mężczyźni, n (%)		98 (46,4)	103 (47,2)	92 (43,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		53 (12,0)	53 (11,9)	54,1 (11,5)
Rasa, n (%)	Biała	183 (86,7)	196 (89,9)	186 (87,7)
	Czarna lub afroamerykańska	5 (2,4)	5 (2,3)	7(3,3)
	Indianie Ameryki/rdzenni mieszkańcy Alaski	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pochodzący z Hawaj lub inni mieszkańcy Pacyfiku	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
	Azjatycka	19 (9,0)	16 (7,3)	17 (8,0)
	Rasa mieszana	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Czas trwania objawów ŁZS, średnia (SD) [lata]		12,2 (8,8)	13,3 (10,8)	14,6 (11,7)
Czas od rozpoznania ŁZS, średnia (SD) [lata]		9,6 (8,4)	9,7 (8,7)	11 (10,3)
Liczba wcześniejszych niepowodzeń bLMPCh, n (%)	0**	16 (7,6)	17 (7,8)	18 (8,5)
	1	126 (59,7)	130 (59,6)	135 (63,7)
	2	35 (16,6)	46 (21,1)	35 (16,5)
	≥3	34 (16,1)	25 (11,5)	24 (11,3)
Monoterapia, n (%)		113 (53,6)	120 (55,0)	112 (52,8)
	MTX	74 (35,1)	73 (33,5)	75 (35,4)

<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>				
Stosowanie co najmniej 1 nie-bLMPCh na początku badania, n (%)	MTX + nie-bLMPCh	6 (2,8)	5 (2,3)	7 (3,3)
	nie-bLMPCh inny niż MTX	18 (8,5)	20 (9,2)	18 (8,5)
Dawka MTX na początku badania, średnia [mg/tydzień]***		15,06	16,76	16,26
Stosowanie leków steroidowych na początku badania, n (%)		22 (10,4)	13 (6,0)	24 (11,3)
Stosowanie NLPZ na początku badania, n (%)		124 (58,8)	129 (59,2)	125 (59,0)
Obecność RF, n (%)		11 (5,2)	8 (3,7)	6 (2,8)
Obecność przeciwciała anty-CCP, n (%)		7 (3,3)	5 (2,3)	10 (4,7)
TJC68, średnia (SD)		24,9 (17,3)	24,2 (15,9)	25,3 (17,6)
SJC66, średnia (SD)		11,3 (8,2)	12,9 (9,4)	12 (8,9)
Wynik hs-CRP >GGN <sup>^</sup> , n (%) [mg/l]		126 (59,7)	128 (58,7)	121 (57,1)
Wynik hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		11,2 (18,5)	10,5 (17,2)	10,4 (18,5)
Wynik HAQ-DI, średnia (SD)		1,10 (0,6)	1,19 (0,7)	1,23 (0,7)
Ocena bólu przez chorego (skala NRS 0-10), średnia (SD)		6,4 (2,1)	6,2 (2,2)	6,6 (2,1)
Wynik BSA-Ps ≥3%, n (%)		130 (61,6)	131 (60,1)	131 (61,8)
Wynik PASI (dla chorych z BSA-Ps ≥3% na początku badania), średnia (SD)		10,1 (9,2)	8,9 (9,1)	11,7 (11,4)
Wynik BSA-Ps >0%, n (%)		202 (95,7)	202 (92,7)	198 (93,4)
Wynik BSA-Ps (dla chorych >0%), średnia (SD)		10,0 (15,7)	10,0 (15,8)	12,8 (18,4)
Ocena sIGA łuszczycy, n (%)	0	9 (4,3)	16 (7,3)	17 (8,0)
	1	31 (14,7)	38 (17,4)	32 (15,1)
	2	82 (38,9)	78 (35,8)	59 (27,8)
	3	78 (37,0)	77 (35,3)	88 (41,5)

<b>SELECT-PsA 2 (Mease 2020)</b>				
	4	11 (5,2)	9 (4,1)	16 (7,5)
Obecność zapalenia przyczepów ścięgnistych, n (%)	LEI >0	133 (63,0)	152 (69,7)	144 (67,9)
	Indeks zapalenia przyczepów ścięgnistych, skala SPARCC >0	172 (81,5)	179 (82,1)	173 (81,6)
Obecność zapalenia stawów (zdefiniowana jako LDI >0), n (%)		55 (26,1)	50 (22,9)	64 (30,2)
Ocena porannej sztywności stawów <sup>^^</sup> , średnia (SD)		6,0 (2,5)	5,7 (2,7)	5,8 (2,5)
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Interwencja badana:</b> UPA 15 mg raz dziennie lub UPA 30 mg raz dziennie, podawane doustnie;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dopuszczalne było stabilne podstawowe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kortykosteroidami (dawka ≤10 mg/dobę odpowiednika prednizonu) i ≤2 nie biologiczne LMPCh, terapia podstawowa nie była wymagana. Jednoczesne terapie biologiczne były zabronione. Jednoczesne leczenie specyficzne dla łuszczycy (np. leczenie miejscowe, światłoterapia, retinoidy) były dozwolone dopiero po 16 tygodniu badania;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC doustnie raz dziennie;</p>				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ACR20 (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku HAQ-DI (12 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych uzyskujących wynik sIGA=0 lub 1 i co najmniej 2-punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej (16 tyg.);</li> <li>• Wynik PASI75 (dla chorych BSA-Ps ≥3% na początku badania) (16 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych osiągających MDA (24 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie przyczepów ścięgnistych (LEI=0) (24 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku PCS w SF-36 (12 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F (12 tyg.);</li> <li>• Odsetek chorych, u których ustąpiło zapalenie palców (LDI=0) (24 tyg.);</li> <li>• Zmiana wyniku kwestionariusza SAPS (16 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR50 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR70 (12 tyg.);</li> <li>• Odpowiedź ACR20 (2 tyg.).</li> </ul>				

\*historia reaktywnego zapalenia stawów lub osiowej spondyloartropatii, w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, jest dozwolona w przypadku udokumentowania zmiany rozpoznania na PsA lub dodatkowego rozpoznania PsA. Wcześniejsza historia fibromialgii jest dozwolona, jeśli udokumentowano zmianę diagnozy na PsA lub dokumentację, że rozpoznanie fibromialgii zostało postawione nieprawidłowo

\*\*u chorych z nietolerancją, ale bez niewystarczającej odpowiedzi na zastosowany bLMPCh

\*\*\* u chorych z jednoczesnym stosowaniem samego MTX

<sup>^</sup>GGN=2, 87 mg/l

<sup>^^</sup>wynik dotyczący sztywności porannej jest średnią z pytań 5 i 6 wskaźnika aktywności choroby BASDAI

<sup>^^^</sup>okres wymywania: ≥4 tyg. dla etanerceptu, ≥8 tyg. dla adalimumabu, infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, abataceptu, tocilizumabu i iksekizumabu, ≥20 tyg. dla sekukinumabu i ustekinumabu, ≥1 rok dla rytuksymabu lub ≥6 mies. jeśli limfocyty B powróciły do poziomu sprzed leczenia lub do normalnego zakresu referencyjnego (wg lokalnego laboratorium), jeśli poziomy przed leczeniem nie są dostępne lub co najmniej pięciokrotność średniego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji leku

#okres wymywania: ≥ 8 tyg. w przypadku LEF, jeśli nie zastosowano procedury eliminacji lub jeśli przestrzegano procedury eliminacji (tj. 11 dni wymywania z cholestyraminą lub 30 dni węglem aktywnym)

lub zgodnie z lokalną praktyką),  $\geq 4$  tyg. dla pozostałych lub co najmniej pięciokrotność średniego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji leku

##tylko chorzy z Japonii

###definioane jako: HBV: pozytywny wynik lub wykrycie powierzchniowego antygenu HBV w jakościowym teście PCR u chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał rdzeniowych HBV (oraz u chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał powierzchniowych przeciw HBV w Japonii lub tam, gdzie jest to wymagane przez lokalne wymagania); HCV: wykrywalne RNA u każdego chorego z przeciwciałami anti-HCV

%1 chory nie otrzymał badanego leczenia

## 16.6.Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Tabela 104.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Badania wtórne</b>			
<b>Alten 2020</b>	metodyka	Publikacja w języku niemieckim	Alten R., Mischkewitz M., Stefanski A. L. i in., <i>Januskinase-Inhibitoren: State of the Art im klinischen Einsatz und Zukunftsperspektiven</i> , <i>Z Rheumatol</i> 2020;79(3):241-254.
<b>Caso 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Caso F., Navarini L., Ruscitti P. i in., <i>Targeted synthetic pharmacotherapy for psoriatic arthritis: state of the art</i> , <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2020; 21(7): 785-796.
<b>Chen 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Chen M., Dai S. M., <i>A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors</i> , <i>Chinese medical journal</i> 2020;133(8): 959.
<b>Hammitzsch 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hammitzsch A., Lorenz G. & Moog P., <i>Impact of JAK inhibition on the treatment of axial Spondyloarthropathies</i> , <i>Frontiers in Immunology</i> 2020; 11: 2488.
<b>Kerschbaumer 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kerschbaumer A., Smolen J. S., Nash P. i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research</i> , <i>Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2020; 6(3): e001374.
<b>Nasonov 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Nasonov E.L., Lila A.M., <i>Potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases</i> , <i>Научно-практическая ревматология</i> . 2020;58(5):532–543
<b>Navarini 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Navarini L., Currado D., Costa L. i in., <i>Experimental and Investigational Pharmacotherapy for Psoriatic Arthritis: Drugs of the Future</i> , <i>Journal of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Experimental Pharmacology 2020; 12: 487.
<b>Nezamololama 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Nezamololama N., Fieldhouse K., Metzger K. i in., <i>Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib</i> , Drugs in Context 2020; 9.
<b>Olivera 2020</b>	populacja	Przegląd nie obejmuje chorych na łuszczycowe zapalenie stawów	Olivera P. A., Lasa J. S., Bonovas S. i in., <i>Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis</i> , Gastroenterology 2020; 158(6): 1554-1573.
<b>Sabino 2019</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sabino J., Verstockt B., Vermeire S. i in., <i>New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update</i> , Therapeutic advances in gastroenterology 2019; 12: 1756284819853208.
<b>Sakkas 2019</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sakkas L. I., Zafiriou E. & Bogdanos D. P., <i>Mini review: new treatments in psoriatic arthritis. Focus on the IL-23/17 axis</i> , Frontiers in pharmacology 2019; 10: 872.
<b>Szczerkowska-Dobosz 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Szczerkowska-Dobosz A., Krasowska D., Bartosińska J. i in., <i>Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis</i> , Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii 2020; 37(5): 625.
<b>Varma 2020</b>	metodyka	Przegląd niesystematyczny	Varma A., Han G., <i>JAK Inhibitors for Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> , Current Dermatology Reports 2020; 9(2): 107-113.
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>ab. konf. Genovese 2020</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Genovese M. C., Lertratanakul A., Anderson J. i in., <i>OP0223 efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial</i> , 2020



## 16.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie pośrednie

**Tabela 105.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Aalbers 2015</b>	interwencja	ETA w dawce 25 mg, która jest niezgodna z ChPL	Aalbers C., Gerlag D., Vos K. i in., <i>Intra-articular etanercept treatment in inflammatory arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled proof of mechanism clinical trial validating TNF as a potential therapeutic target for local treatment</i> , Joint Bone Spine 2015; 82(5): 338-344.
<b>ADEPT (Genovese 2007)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Genovese M. C., Mease P. J., Thomson G. T. i in., <i>Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy</i> , The Journal of Rheumatology 2007; 34(5):1040-1050.
<b>ADEPT (Gladman 2007a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Gladman D. D., Mease P. J., Ritchlin C. T. i in., <i>Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2007; 56(2): 476-488.
<b>ADEPT (Gladman 2007b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Gladman D. D., Mease P. J., Cifaldi M. A. i in., <i>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</i> , Annals of the rheumatic diseases 2007; 66(2): 163-168.
<b>ADEPT (Mease 2006)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Mease P. J., Kivitz A. J., Burch F. X. i in., <i>Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept</i> , The Journal of Rheumatology 2006; 33(4): 712-721.
<b>ADEPT (Mease 2009)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Mease P. J., Ory P., Sharp J. T. i in., <i>Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT)</i> , Annals of the rheumatic diseases 2009;68(5): 702-709.
<b>Atteno 2010</b>	interwencja	INF w dawce 5 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Atteno M., Peluso R., Costa L. i in., <i>Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Clinical rheumatology 2010; 29(4):399-403.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Brodzky 2008</b>	metodyka	Przegląd literatury	Brodzky V., Pentek M., Gulacsi L., <i>Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment</i> , Scandinavian journal of rheumatology 2008; 37(5): 399-400.
<b>Cohen 2019</b>	metodyka	Badanie typu <i>cross-over study</i> , które obejmowało okres leczenia trwający 2 tygodnie oraz 30-dniowy okres obserwacji.	Cohen S., Samad A., Karis E. i in., <i>Decreased injection site pain associated with phosphate-free etanercept formulation in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis patients: a randomized controlled trial</i> , Rheumatology and therapy 2019;6(2): 245-254.
<b>de Groot 2012</b>	punkty końcowe	Analiza biomarkerów do badania skuteczności nowych środków terapeutycznych w leczeniu łuszczycy	De Groot M., Picavet D. I., Van Kuijk A. W. I in., <i>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 2012; 225(4): 298-303.
<b>de Jong 2019</b>	interwencja	Badanie dotyczące stosowania metotreksatu w monoterapii w porównaniu do stosowania w połączeniu z inhibitorami TNF	de Jong H. M., van Mens L. J., Nurmohamed M. T. i in., <i>Sustained remission with methotrexate monotherapy after 22-week induction treatment with TNF-alpha inhibitor and methotrexate in early psoriatic arthritis: an open-label extension of a randomized placebo-controlled trial</i> , Arthritis research & therapy 2019; 21(1): 1-6.
<b>FUTURE 1 (Kavanaugh 2017b)</b>	interwencja	SEK w dawce 10 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Kavanaugh A., Mease P. J., Reimold A. M. I in., <i>Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: a two-year followup from a phase iii, randomized, double-blind placebo-controlled study</i> , Arthritis care & research 2017; 69(3):347-355.
<b>FUTURE 1 (Mease 2018a)</b>	interwencja	SEK w dawce 10 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Mease P. J., Kavanaugh A., Reimold A. i in., <i>Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years 1 from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial</i> , Rheumatic & Musculoskeletal Diseases, 2018; 4(2).
<b>FUTURE 1 (Strand 2017)</b>	interwencja	SEK w dawce 10 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Strand V., Mease P., Gossec L. i in., <i>Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1)</i> , Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(1): 203-207.
<b>FUTURE 1 (van der Heijde 2016)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	van der Heijde D., Landewé R. B., Mease P. J. i in., <i>Brief report: secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis</i> , Arthritis & Rheumatology 016; 68(8):1914-1921.
<b>FUTURE 2 (Coates 2018)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Coates L. C., Mease P. J., Gossec L. i in., <i>Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study, Arthritis care &amp; research 2018; 70(10): 1529-1535.</i>
<b>FUTURE 2 (Kavanaugh 2016a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., McInnes I. B., Mease P. J. i in., <i>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, The Journal of rheumatology 2016; 43(9):1713-1717.</i>
<b>FUTURE 2 (McInnes 2017)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	McInnes I. B., Mease P. J., Ritchlin C. T. i in., <i>Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study, Rheumatology 2017; 56(11): 1993-2003.</i>
<b>FUTURE 2 (McInnes 2018)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	McInnes I. B., Mease P. J., Schett G. i in., <i>Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study, Arthritis research &amp; therapy 2018; 20(1): 1-9.</i>
<b>FUTURE 2 (McInnes 2020)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	McInnes I. B., Mease P. J., Kivitz A. J. i in., <i>Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study, The Lancet Rheumatology 2020; 2(4): e227-e235.</i>
<b>FUTURE 2 (Nash 2018b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Nash P., McInnes I. B., Mease P., i in., <i>Secukinumab versus adalimumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness up to 48 weeks using a matching-adjusted indirect comparison, Rheumatology and therapy 2018; 5(1):99-122.</i>
<b>FUTURE 5 (van der Heijde 2020)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	van der Heijde D., Mease P. J., Landewé R. B. i in., <i>Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5, Rheumatology 2020; 59(6): 1325-1334.</i>
<b>GO-DACT (Vieira-Sousa 2020)</b>	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali GOL, PLC+MTX lub wyłącznie MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Vieira-Sousa E., Alves P., Rodrigues A. M. i in., <i>GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naive patients with psoriatic arthritis, Annals of the rheumatic diseases 2020; 79(4): 490-498.</i>
<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2012a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Mease P., <i>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-</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			REVEAL), The Journal of Rheumatology Supplement 2012; 89:90-93.
<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2012b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., van der Heijde D., McInnes I. B. i in., <i>Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial</i> , Arthritis & Rheumatism 2012; 64(8):2504-2517.
<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2013a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., McInnes I. B., Krueger G. G. i in., <i>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</i> , Arthritis care & research 2013; 65(10):1666-1673.
<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2013b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., McInnes I. B., Mease P.J. i in., <i>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</i> , Annals of the rheumatic diseases 2013; 72(11): 1777-1785.
<b>GO-REVEAL (Kavanaugh 2016b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., van der Heijde D., Beutler A. i in., <i>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</i> , Arthritis care & research 2016; 68(2):267-274.
<b>GO-VIBRANT (Husni 2020a)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Husni M. E., Kavanaugh A., Chan E. K. i in., <i>Effects of Intravenous Golimumab on Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriatic Arthritis: 24-Week Results of the GO-VIBRANT Trial</i> , Value in Health 2020; 23(10): 1286-1291.
<b>GO-VIBRANT (Husni 2020b)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Husni M. E., Kavanaugh A., Murphy F. i in., <i>Efficacy and safety of intravenous golimumab through one year in patients with active psoriatic arthritis</i> , Arthritis care & research 2020;72(6): 806-813.
<b>GO-VIBRANT (Kavanaugh 2017a)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Kavanaugh A., Husni M. E., Harrison D. D. i in., <i>Safety and efficacy of intravenous golimumab in patients with active psoriatic arthritis: results through week twenty-four of the GO-VIBRANT study</i> , Arthritis & Rheumatology 2017; 69(11): 2151-2161.
<b>GO-VIBRANT (Kavanaugh 2019a)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Kavanaugh A., Husni M. E., Harrison D. D. i in., <i>Radiographic progression inhibition with intravenous golimumab in psoriatic arthritis: week 24 results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> , The Journal of rheumatology 2019; 46(6), 595-602.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>GO-VIBRANT (Mease 2020a)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Mease P., Elaine Husni M., Chakravarty S. D. i in., <i>Evaluation of Improvement in Skin and Nail Psoriasis in Bio-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Results Through Week 52 of the GO-VIBRANT Study</i> . ACR open rheumatology 2020; 2(11): 640-647.
<b>GO-VIBRANT (Mease 2020b)</b>	interwencja	GOL w dawce 2 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Mease P., Husni M. E., Kafka S. i in., <i>Inhibition of radiographic progression across levels of composite index-defined disease activity in patients with active psoriatic arthritis treated with intravenous golimumab: results from a phase-3, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Arthritis research & therapy 2020; 22(1): 1-10.
<b>Muller 2017</b>	populacja	Populacja obejmująca chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	Muller P.H., Brinkman D.M.C., Schonenberg D. i in., <i>A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study</i> , Pediatric Rheumatology 2017; 15(1): 1-7.
<b>IMPACT (Antoni 2008)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Antoni C. E., Kavanaugh A., Van Der Heijde D. i in., <i>Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT)</i> , The Journal of Rheumatology 2008; 35(5):869-876.
<b>IMPACT (Kavanaugh 2006a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Antoni C. E., Gladman D. i in., <i>The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year</i> , Annals of the rheumatic diseases 2006; 65(8): 1038-1043.
<b>IMPACT 2 (Kavanaugh 2006b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Antoni C., Krueger G. G i in., <i>Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis</i> , Annals of the rheumatic diseases 2006;65(4):471-477.
<b>IMPACT 2 (Kavanaugh 2007)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Krueger G. G., Beutler A. i in., <i>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</i> , Annals of the rheumatic diseases 2007; 66(4): 498-505.
<b>IMPACT 2 (van der Heijde 2007)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Van der Heijde D., Kavanaugh A., Gladman D. D. i in., <i>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</i> , Arthritis & Rheumatism 2007; 56(8): 2698-2707.
<b>Kay 2013</b>	metodyka	Analiza zbiorczych danych z długoterminowych randomizowanych,	Kay J., Fleischmann R., Keystone E. i in., <i>Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań przeprowadzonych z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.	<i>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 2013; 74(3): 538-546.
<b>Luttringer 2020</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Luttringer O., Fox T., Pricop L. i in., <i>Secukinumab's effect on structural damage progression in psoriatic arthritis: longitudinal mixture modelling of FUTURE-1 and FUTURE-5</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2020.
<b>McInnes 2014</b>	interwencja	SEK w dawce 10 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	McInnes I. B., Sieper J., Braun J. i in., <i>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> , Annals of the rheumatic diseases 2014; 73(2): 349-356.
<b>Mease 2004b</b>	metodyka	ETA w dawce 25 mg, która jest niezgodna z ChPL	Mease P. J., Ritchlin C. T., Martin R.W. i in., <i>Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept</i> , The Journal of Rheumatology 2004; 31(7): 1356-1361.
<b>Mease 2016</b>	interwencja	SEK w dawce 10 mg/kg, która jest niezgodna z ChPL	Mease P. J., McInnes I. B., Kirkham B. i in., <i>Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis</i> , New England Journal of Medicine 2015; 373(14): 1329-1339.
<b>Mease 2019</b>	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali ETA lub wyłącznie MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Mease P. J., Gladman D. D., Collier D. H. I in., <i>Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial</i> , Arthritis & Rheumatology 2019; 71(7): 1112-1124.
<b>NOR-SWITCH (Jørgensen 2017)</b>	interwencja	W badaniu chorzy przyjmowali INF lub przechodzili do grupy stosującej biopodobny INF (CT-P13)	Jørgensen K. K., Olsen I. C., Goll G. L. i in., <i>Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial</i> , The Lancet 2017; 389(10086): 2304-2316.
<b>OPAL BALANCE (Nash 2021)</b>	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali TOF lub TOF+MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Nash P., Mease P. J., Fleishaker D. i in., <i>Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance</i> , The Lancet Rheumatology 2021; 3: 28e-39

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>OPAL Beyond (Strand 2019b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J. A. i in., <i>Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond</i> , Rheumatic & Musculoskeletal Diseases 2019; 5(1): e000808.
<b>OPAL Broaden (Strand 2019a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J. A., i in., <i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Rheumatic & Musculoskeletal Diseases 2019; 5(1): e000806.
<b>OPAL Broaden (van der Heijde 2019)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	van der Heijde D., Gladman D. D., FitzGerald O. i in., <i>Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis treated with tofacitinib or adalimumab</i> , The Journal of rheumatology 2019; 46(9): 1089-1096
<b>RAPID-PsA (Gladman 2014)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Gladman D., Fleischmann R., Coteur G., <i>Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study</i> , Arthritis care & research 2014; 66(7):1085-1092.
<b>RAPID-PsA (Kavanaugh 2015)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Gladman D., Van Der Heijde D. i in., <i>Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study</i> , Annals of the rheumatic diseases 2015; 74(1): 44-51.
<b>RAPID-PsA (Mease 2015)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Mease P., Deodhar A., Fleischmann R. i in. <i>Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure</i> , Rheumatic & Musculoskeletal Diseases 2015; 1(1):e000119.
<b>RAPID-PsA (van der Heijde 2014)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Van der Heijde D., Fleischmann R., Wollenhaupt J. i in., <i>Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol</i> , Annals of the rheumatic diseases 2014; 73(1): 233-237.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>RAPID-PsA (Van Der Heijde 2018a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Van Der Heijde D., Deodhar A., FitzGerald O. i in., <i>4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis, Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2018; 4(1).
<b>RAPID-PsA (Van Der Heijde 2018corr)</b>	metodyka	Korekta do badania RAPID-PsA	Van Der Heijde D., Deodhar A., FitzGerald O. i in., <i>4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis, Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2018; 4(1).
<b>RAPID-PsA (Walsh 2018)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Walsh J. A., Gottlieb A. B., Hoepken B. i in., <i>Efficacy of certolizumab pegol with and without concomitant use of disease-modifying anti-rheumatic drugs over 4 years in psoriatic arthritis patients: results from the RAPID-PsA randomized controlled trial</i> , <i>Clinical rheumatology</i> 2018; 37(12): 3285-3296.
<b>RESPOND (Baranauskaite 2012)</b>	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali INF+MTX lub wyłącznie MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Baranauskaite A., Raffayová H., Kungurov N. V. i in., <i>Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study</i> , <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2012; 71(4): 541-548.
<b>Ritchlin 2006</b>	metodyka	Komentarz do badania IMPACT	Ritchlin C., <i>Efficacy and safety of infliximab for the treatment of psoriatic arthritis</i> , <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2006; 2(6):300-301.
<b>SEAM-PsA (Coates 2020)</b>	interwencja	W badaniu chorzy przyjmowali ETA lub wyłącznie MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Coates L. C., Merola J. F., Mease P. J. i in., <i>Performance of composite measures used in a trial of etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination in psoriatic arthritis</i> , <i>Rheumatology</i> 2021; 60(3):1137-1147.
<b>SEAM-PsA (Mease 2018b)</b>	metodyka	Publikacja opisuje badanie SEAM-PsA, nie zawarto w niej wyników	Mease P. J., Gladman D. D., Samad A. S. i in., <i>Design and rationale of the Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects with Psoriatic Arthritis (SEAM-PsA)</i> , <i>Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2018;4(1).
<b>SPIRIT-H2H (Smolen 2020)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Smolen J. S., Sebba A., Ruderman E. M. i in., <i>Efficacy and Safety of Ixekizumab with or Without Methotrexate in Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from SPIRIT-H2H Study</i> , <i>Rheumatology and therapy</i> 2020; 7(4): 1021-1035.
<b>SPIRIT-P1 (Chandran 2020)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Chandran V., van der Heijde D., Fleischmann R. M. i in., <i>Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-</i>



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			P1). <i>Rheumatology</i> 2020; 59(10): 2774-2784.
<b>SPIRIT-P1 (Coates 2017)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Coates L. C., Kishimoto M., Gottlieb A. i in., <i>Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1</i> , <i>Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2017;3(2).
<b>SPIRIT-P1 (Gottlieb 2018)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Gottlieb A. B., Strand V., Kishimoto M. i in., <i>Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1)</i> , <i>Rheumatology</i> 2018;57(10): 1777-1788.
<b>SPIRIT-P1 (van der Heijde 2018b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	van der Heijde D., Gladman D. D., Kishimoto M. i in., <i>Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1)</i> , <i>The Journal of rheumatology</i> 2018; 45(3): 367-377.
<b>SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (Combe 2021)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Combe B., Tsai T. F., Huffstutter J. E. i in., <i>Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies</i> , <i>Arthritis research &amp; therapy</i> 2021; 23(1), 1-10.
<b>SPIRIT-P2 (Genovese 2018)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Genovese M. C., Combe B., Kremer J. M. i in., <i>Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2</i> , <i>Rheumatology</i> 2018; 57(11):2001-2011.
<b>SPIRIT-P2 (Kavanaugh 2019b)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Kavanaugh A., Marzo-Ortega H., Vender R. i in., <i>Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks</i> , <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2019; 37(4): 566-574.
<b>SPIRIT-P2 (Nash 2018a)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Nash P., Behrens F., Orbai A. i in., <i>Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors</i> , <i>Rheumatic &amp; Musculoskeletal Diseases</i> 2018; 4(2).
<b>SPIRIT-P2 (Orbai 2020)</b>	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Orbai A. M., Gratacós J., Turkiewicz A. i in., <i>Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: 3-Year Follow-Up (SPIRIT-P2)</i> , <i>Rheumatology and Therapy</i> 2020; 1-19.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Thorlund 2012</b>	metodyka	Metaanaliza badań dotyczących łuszczykowego zapalenia stawów	Thorlund K., Druyts E., Aviña-Zubieta J. A. i in., <i>Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis</i> , <i>Biologics: targets &amp; therapy</i> 2012; 6:417.
<b>van Mens 2019</b>	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali GOL, PLC+MTX lub wyłącznie MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	van Mens L. J., de Jong H. M., Fluri I. i in., <i>Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate</i> , <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2019;78(5):610-616.

## 16.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 106.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 107.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
			Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim

przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 108.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 109.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

Tabela 110.

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 111.

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 112.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 113.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;





## 16.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 116.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

## 17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	26
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	35
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SELECT-PsA 1</i> oraz <i>SELECT-PsA 2</i> wg zaleceń Cochrane .....	42
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane .....	45
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	47
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA) .....	52
Tabela 8. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1 .....	59
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka) .....	64
Tabela 10. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3 .....	68
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA .....	93
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA .....	112
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi ACR20 w czasie 12-16 tygodni .....	119
Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi ACR20 w czasie 24 tygodni .....	120

---

<b>Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi ACR50 w czasie 12-16 tygodni.....</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi ACR50 w czasie 24 tygodni.....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi ACR70 w czasie 12-16 tygodni.....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi ACR70 w czasie 24 tygodni.....</b>	<b>125</b>
<b>Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi PASI75 w czasie 12-16 tygodni .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi PASI75 w czasie 24 tygodni .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi PASI90 w czasie 12-16 tygodni .....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi PASI90 w czasie 24 tygodni .....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 12-16 tygodni .....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 24 tygodni .....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 25. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI w czasie 12-16 tygodni .....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 26. Średnia zmiana wyniku SF-36 PSC w czasie 12-16 tygodni .....</b>	<b>133</b>
<b>Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni .....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 28. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR20 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 29. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR20 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 30. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR50 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 31. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR50 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 32. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR70 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>137</b>

---

<b>Tabela 33. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR70 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 34. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 75 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 35. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 75 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 36. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 90 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 37. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 90 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 38. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 100 w czasie 12-16 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 39. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 100 w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI).....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 40. Wyniki NMA dla HAQ-DI w czasie 12-16 tygodni w postaci MD (95% CrI) ..</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 41. Wyniki NMA dla SF-36 w czasie 12-16 tygodni w postaci MD (95% CrI) .....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 42. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni w postaci RR (95% CrI) .....</b>	<b>141</b>
<b>Tabela 43. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 44. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>146</b>

<b>Tabela 47. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 – porównanie UPA względem ADA.....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 49. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 50. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania odpowiedzi PASI – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi PASI – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 53. Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 54. Częstość występowania ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 55. Częstość ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 56. Częstość występowania ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem ADA.....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 57. Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 58. Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 59. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>155</b>

---

<b>Tabela 60. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 61. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 62. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem ADA.....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 63. Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 64. Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali NRS – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 65. Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 66. Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>160</b>
<b>Tabela 67. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 68. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem ADA .....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 69. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS i jej składowych – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>162</b>
<b>Tabela 70. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS i jej składowych – porównanie UPA względem ADA.....</b>	<b>163</b>
<b>Tabela 71. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR .....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 72. Częstość osiągnięcia przez chorych minimalnej aktywności choroby .....</b>	<b>167</b>
<b>Tabela 73. Częstość występowania odpowiedzi PASI.....</b>	<b>168</b>

---



<b>Tabela 74. Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>169</b>
<b>Tabela 75. Częstość ustąpienia zapalenia palców – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 76. Częstość występowania odpowiedzi sIGA – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 77. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w 12 tyg. w stosunku do wartości początkowej – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>171</b>
<b>Tabela 78. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC.....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 79. Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 80. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu SAPS – porównanie UPA względem PLC .....</b>	<b>173</b>
<b>Tabela 81. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>175</b>
<b>Tabela 82. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>175</b>
<b>Tabela 83. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 84. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 86. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 87. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>183</b>
<b>Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>184</b>
<b>Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 90. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem, adalimumabem, certolizumabem pegol,</b>	

etanercepitem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.....	192
<b>Tabela 91. Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 1 względem komparatorów .....</b>	<b>220</b>
<b>Tabela 92. Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 2 względem komparatorów .....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 93. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 1 względem komparatorów..</b>	<b>223</b>
<b>Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 2 względem komparatorów..</b>	<b>224</b>
<b>Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 1 względem komparatorów..</b>	<b>226</b>
<b>Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni dla UPA w badaniu SELECT-PsA 2 względem komparatorów..</b>	<b>227</b>
<b>Tabela 97. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™ .....</b>	<b>234</b>
<b>Tabela 98. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem .....</b>	<b>243</b>
<b>Tabela 99. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem .....</b>	<b>244</b>
<b>Tabela 100. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacytynibu w populacji docelowej.....</b>	<b>262</b>
<b>Tabela 101. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań....</b>	<b>263</b>

<b>Tabela 102. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA).....</b>	<b>263</b>
<b>Tabela 103. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....</b>	<b>265</b>
<b>Tabela 104. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 105. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>281</b>
<b>Tabela 106. Kryteria Cook.....</b>	<b>290</b>
<b>Tabela 107. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>290</b>
<b>Tabela 108. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>292</b>
<b>Tabela 109. Ocena jakości danych wg skali NICE.....</b>	<b>292</b>
<b>Tabela 110. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych .....</b>	<b>293</b>
<b>Tabela 111. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>294</b>
<b>Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....</b>	<b>295</b>
<b>Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>.....</b>	<b>296</b>
<b>Tabela 114. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>297</b>
<b>Tabela 115. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>297</b>
<b>Tabela 116. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....</b>	<b>298</b>

---

## 18. Spis rysunków

**Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....31**

**Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....56**

## 19. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Rinvoq™	Analiza problemu decyzyjnego, APD Rinvoq™ (upadacytylib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., <i>Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly</i> , <i>Rheumatology</i> 2007, 46: 999–1004
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remisima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remisima-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™ <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, <a href="https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_chpl.pdf">https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_chpl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CADTH 2018	CADTH Common drug review, <i>Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz)</i> , August 2018, 1-111
CTCAE 2017	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2021	European Medicines Agency, <i>Assessment report Rinvoq™</i> , 2021
EMA 2006	European Medicines Agency, <i>GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS</i> , 2006

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2019	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), <i>RINVOQ™ (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use</i> , Initial U.S. Approval: 2019
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2</i> (updated February 2021). Cochrane, 2021. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 23.03.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2025	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , UROLOGY 2004, 64: 976–981
Maksymowych 2011	Maksymowych W.P., Mease P. J., Rao S. i in., <i>Effect Of Adalimumab On Function, Health-Related Quality Of Life, Work Productivity, And Daily Activities In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis</i> , Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting 2011, <a href="https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22554.html">https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22554.html</a> (data dostępu 06.04.2021 r.)
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 07.04.2021 r.)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 07.04.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Strand 2018	Strand V., <i>Secukinumab Provides Early and Sustained Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from the Secukinumab Phase 3 Trial Program</i> , <a href="https://acr.confex.com/acr/2018/meetingapp.cgi/Paper/73673">https://acr.confex.com/acr/2018/meetingapp.cgi/Paper/73673</a> (data dostępu 06.04.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 07.04.2021 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Skala NICE	<i>Quality assessment for Case series</i> , Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 07.04.2021 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
<b>Badania włączone do analizy</b>	
ADEPT (Mease 2005)	Mease P. J., Gladman D. D., Ritchlin C. T., <i>Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2005; 52(10): 3279-3289.
EXCEED (McInnes 2020)	McInnes I. B., Behrens F., Mease P. J. i in., <i>Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial</i> , The Lancet 2020; 395(10235):1496-1505.
FUTURE 2 (McInnes 2015)	McInnes I. B., Mease P. J., Kirkham B. i in., <i>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> , The Lancet 2015; 386(9999):1137-1146.
FUTURE 3 (Nash 2018c)	Nash P., Mease P. J., McInnes I. B. i in., <i>Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3)</i> , Arthritis research & therapy 2018; 20(1): 1-11.
FUTURE 4 (Kivitz 2019)	Kivitz A. J., Nash P., Tahir H. i in., <i>Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study</i> , Rheumatology and therapy 2019; 6(3): 393-407.
FUTURE 5 (Mease 2018)	Mease P., van der Heijde D., Landewé R. i in., <i>Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study</i> , Annals of the rheumatic diseases 2018; 77(6): 890-897.
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. i in., <i>Golimumab, a new human tumor necrosis factor α 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</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2009; 60(4): 976-986.
IMPACT (Antoni 2005a)	Antoni C. E., Kavanaugh A., Kirkham B. i in., <i>Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT)</i> , Arthritis & Rheumatism 2005; 52(4): 1227-1236.
IMPACT 2 (Antoni 2005b)	Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K. i in., <i>Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2005; 64(8):1150-1157.
MAXIMISE (Baraliakos 2020)	Baraliakos X., Gossec L., Pournara E. i in., <i>Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2020.
Mease 2000	Mease P. J., Goffe B. S., Metz J. i in., <i>Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial</i> , The Lancet 2000; 356(9227):385-390.
Mease 2004a	Mease P. J., Kivitz A. J., Burch F. X. i in., <i>Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2004; 50(7): 2264-2272.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Mease 2010	Mease P. J., Woolley J. M., Singh A. i in., <i>Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis</i> , The Journal of rheumatology 2010; 37(6):1221-1227.
OPAL Beyond (Gladman 2017)	Gladman D., Rigby W., Azevedo V. F. i in., <i>Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors</i> , New England Journal of Medicine 2017; 377(16):1525-1536.
OPAL Broaden (Mease 2017a)	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., <i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis</i> , New England Journal of Medicine 2017; 377(16):1537-1550.
RAPID-PsA (Mease 2014)	Mease P. J., Fleischmann R., Deodhar A. A. i in., <i>Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA)</i> , Annals of the rheumatic diseases 2014;73(1): 48-55.
SELECT PsA 1 (ab. konf. Mcinnes 2020)	Mcinnes I., Anderson J., Magrey M. i in., <i>Therapeutic drug monitoring compared to standard treatment of patients starting infliximab therapy: results from a multicentre randomised trial of 400 patients</i> , Annals of the rheumatic diseases 2021: 12-13.
SELECT PsA 2 (Mease 2020)	Mease P. J., Lertratanakul A., Anderson J. K. i in., <i>Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2</i> , Annals of the rheumatic diseases 2021; 80(3): 312-320.
SPIRIT-H2H (Mease 2020c)	Mease P. J., Smolen J. S., Behrens F., <i>A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2020; 79(1):123-131.
SPIRIT-H2H (Smolen 2020b)	Smolen J. S., Mease P., Tahir H. i in., <i>Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52</i> , Annals of the rheumatic diseases 2020; 79(10):1310-1319.
SPIRIT-P1 (Mease 2017b)	Mease P. J., van der Heijde D., Ritchlin C. T. i in., <i>Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1</i> , Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(1): 79-87.
SPIRIT-P2 (Nash 2017)	Nash P., Kirkham B., Okada M. i in., <i>Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial</i> , The Lancet 2017; 389(10086): 2317-2327.
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™ <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2021 r.)
EMA 2021	European Medicine Agency, <i>Rinvoq™, Assessment report</i> , 2021
FDA 2019	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), <i>RINVOQ™ (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use</i> , 2019