

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Cosentyx®
(sekukinumab) w leczeniu łuszczycy
plackowatej

– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa Tel./Fax: +48 22 37 54 758
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY		

Age Group	Male (%)	Female (%)
18-24	65	35
25-34	55	45
35-44	45	55
45-54	35	65
55-64	25	75
65+	15	85

EKSPERCI KLINICZNI

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Novartis Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów	5
1. Streszczenie.....	8
2. Metodyka	16
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	16
2.2. Pytanie kliniczne	17
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	17
2.4. Metody identyfikacji badań.....	20
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	20
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	22
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	25
2.6. Ocena jakości danych	26
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	26
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	27
2.7. Analiza ilościowa	27
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	27
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	27
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	28
2.8. Metaanaliza statystyczna	28
2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	28
2.8.2. Analiza heterogeniczności.....	29
2.8.3. Wybór modelu oceny efektu	29
2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	30
2.9. Porównanie pośrednie	30
3. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	31
4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	34
5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu	37
– analiza główna	37
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	37
5.2. Ocena heterogeniczności badań	40
5.3. Skuteczność kliniczna	40
5.3.1. Kontrola objawów choroby (PASI, IGA).....	47
.....	51
5.4. Bezpieczeństwo	54
6. Analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu	69
– analiza główna	69
6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	69
6.2. Ocena heterogeniczności badań	70
6.3. Skuteczność kliniczna	75
6.4. Bezpieczeństwo	80

7. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	85
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	86
8.1. Cel.....	86
8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	86
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx®	87
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC.....	90
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu	93
8.6. Bezpieczeństwo sekukinumabu na podstawie opisu przypadku (case report)	103
9. Wnioski.....	105
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	105
9.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	110
10. Ograniczenia.....	113
11. Dyskusja	116
11.1. Wyszukiwanie.....	116
11.2. Wybór komparatora	117
11.3. Wiarygodność zewnętrzna	119
11.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	122
11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	123
12. Załączniki.....	124
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	124
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji	131
12.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	133
12.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	149
12.5.1. Ocena wg Cochrane Collaboration	149
12.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	152
12.7.1. Skuteczność kliniczna	159
12.7.2. Profil bezpieczeństwa	165
Dodatkowe dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzące z badania	177
13. Piśmiennictwo.....	180
13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja, części opisowe.....	180
13.2. Analiza główna.....	181
13.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	182
13.5. Badania wyłączone z analizy.....	183
14. Spis tabel	201
15. Spis wykresów.....	203

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ADRs	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSA	Wskaźnik zajęcia powierzchni ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
[REDACTED]	[REDACTED]
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
IGA	Globalna ocena nasilenia choroby przez badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
IL-17A	Interleukina 17A
IPC	<i>International Psoriasis Council</i>
IRT	Technologia interaktywnych odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i>)
LOCF	Metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
MACEs	Poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i>)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
nd	Nie dotyczy

NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
NRI	Metoda w ramach, której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi (ang. <i>non responder imputation</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds ratio</i>)
PASI	Skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis area and severity index</i>)
PASI 50	Poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PASI 75	Poprawa stanu skóry o co najmniej 75% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PASI 90	Poprawa stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PASI 100	Poprawa stanu skóry o 100% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PGA	Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo (ang. <i>placebo</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PUVA	Naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów
r.ż.	Rok życia
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk management plan</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEK	Sekukinumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL
SOC	<i>System Organ Class</i>
STSS	Zespół wstrząsu toksycznego wywołanego przez gronkowce (ang. <i>Staphylococcal toxic shock syndrome</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TSS	Zespół wstrząsu toksycznego (ang. <i>toxic shock syndrome</i>)
tyg.	Tygodnie
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

UV	Ultrafiolet
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WHO-UMC	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>
wg	Według
ww.	Wyżej wymienione

1. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (produkt leczniczy Cosentyx®) w porównaniu

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx® i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Polska Sp. z o.o.

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (produkt leczniczy Cosentyx®). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, posłukowano się również wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród kluczowych ekspertów klinicznych w Polsce. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*; *clinicaltrialsregister.eu*) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą. Ostatnie wyszukiwanie w bazach medycznych przeprowadzono do dn. 06.07.2021 r., a na stronach rejestrów badań klinicznych do dn. 28.07.2021 r.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, planowano uwzględnić publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku zastosowanego wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający predefiniowane kryteria PICOS:

Nie zidentyfikowano natomiast badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) oceniających efektywność praktyczną sekukinumabu

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono [redacted]
[redacted] Celem analizowanych prób klinicznych była ocena
efektywności klinicznej sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu [redacted]
[redacted] Porównanie z wybraną technologią
alternatywną [redacted]

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w postaci sekukinumabu z adekwatnym
komparatorem [redacted] W związku z tym,
autorzy raportu przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie dla komparatora, którego efektem była identyfikacja badania

[redacted] Ze względu na heterogeniczność prób [redacted]
[redacted]
[redacted]

Odnalezione dowody naukowe zostały ponadto szczegółowo przeanalizowane pod kątem dostępności danych dla
wnioskowanej populacji docelowej, [redacted]
[redacted]

Podstawę analizy głównej stanowią będą wyniki badania [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia, w analizie głównej niniejszego przeglądu uwzględnione zostaną dane
dotyczące sekukinumabu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest
możliwe podczas terapii sekukinumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®.
Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów
Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC. Zdaniem autorów niniejszego przeglądu zasadne
było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z publikacji typu *case-report* [redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki analizy efektywności klinicznej (analiza główna)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEK [redacted]
[redacted]

Skuteczność kliniczna (populacja ogółem)

Przeprowadzona analiza statystyczna dla populacji ogółem wykazała, że sekukinumab w analizowanej populacji cechuje się lepszą skutecznością,

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial results, all obscured by black bars]

Ocena bezpieczeństwa:

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (sekukinumab) nie stwierdzono w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa (populacja ogółem), wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji. Sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów,

w ocenie rezygnacji z badania ogółem, jak również rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 12 oraz 52–tygodniowym okresie leczenia.

- Dla 52 tyg. okresu leczenia w grupie SEK obserwowano **numerycznie niższą**, niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Żadne z raportowanych SAEs nie zostało uznane przez badaczy za mające związek z zastosowanym leczeniem.
- Dla omawianych okresów leczenia, obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające. **Ponadto, w czasie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zgonów, nowotworów, czy poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE).**

W 52-tygodniowym okresie leczenia, zakażenia i zarażenia pasożytnicze stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w obu grupach, prawdopodobieństwo ich wystąpienia było zbliżone w obu grupach

Podsumowując, analiza porównawcza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i adekwatnym komparatorem w odniesieniu do uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie danych SEK vs

Proste zestawienie danych SEK vs

Skuteczność kliniczna (populacja ogółem):

W próbie klinicznej wśród pacjentów objętych terapią sekukinumabem uzyskano zdecydowanie wyższe wartości parametrów PASI 75 i PASI 90 dla 12-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu do wartości w ramieniu

Brak jest danych

porównawczych dla interwencji i komparatora w zakresie PASI 100, należy jednak wspomnieć, iż odsetek pacjentów (stosujących SEK), u których notowano odpowiedź na tym poziomie wynosił 59,5% w 12 tyg.

[REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa (populacja ogółem):

[REDACTED] natomiast w ramieniu etanerceptu u 64% osób objętych leczeniem, przy czym odnotowano je w krótszym 12-tygodniowym okresie obserwacji.

[REDACTED] W analizowanych okresach obserwacji w obu badaniach nie odnotowano zgonów. Jeden pacjent w ramieniu ETA przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, nie stwierdzono takich przypadków w grupie SEK.

[REDACTED]

Zbliżony profil bezpieczeństwa sekukinumabu [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa potwierdziła, iż leczenie łuszczycy plackowatej [REDACTED] przy użyciu sekukinumabu jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Cosentyx® najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia ocenianą interwencją były: zakażenia górnych dróg oddechowych notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności i zmęczenie raportowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- W zidentyfikowanym Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Cosentyx® ujęto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono raport EMA z 2020 r. (EMA 2020) oceniający lek Cosentyx® [REDACTED]

[REDACTED] nie wykazała znaczących różnic w zakresie obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z raportem EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx® w analizowanym wskazaniu jest pozytywny.

- Na stronie EMA zidentyfikowano także dokumenty z posiedzeń Komitetu PRAC dotyczące zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla sekukinumabu. Komitet PRAC wskazuje na dwa nowe działania niepożądane: paraliż twarzy (ang. *facial paralysis*) oraz zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha; EPITT).
- W odnalezionym na stronie URPLW MiPB dokumencie uwzględniono wnioski płynące z ww. „Zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń” skierowane do podmiotu odpowiedzialnego. Komitet PRAC stwierdził, że „zapalenia naczyń z nadwrażliwości” należy dodać do druków informacyjnych leku jako nowe działanie niepożądane leku występujące z częstotliwością „rzadko”.

[REDACTED] Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Cosentyx® w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zamieszczonych w bazie wyniosła ponad 91 tys., [REDACTED]

[REDACTED] Na stronach FDA, MHRA, WHO-UMC oraz URPLW MiPB nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [REDACTED]

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono

- W badaniu obserwowano zbliżoną częstość (2,5-5%) występowania rezygnacji pacjentów z badania w okresie pierwszych 12 tyg. oraz AEs związanych z leczeniem ogółem.
W trakcie 12-tyg. okresu leczenia częstość występowania AEs ogółem była podobna w grupach SEK (57,5%), sekukinumabu w dużej dawce (62,5%) oraz placebo (53,7%). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. Pojedyncze SAEs, które raportowano w ramionach sekukinumabu nie zostały uznane przez badaczy za mające związek z zastosowanym leczeniem.
Najczęściej raportowanymi AEs w porównywanych grupach były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, przy czym częstość ich wystąpienia była porównywalna i wynosiła odpowiednio 32,5% oraz 37,5% w ramieniu niż w grupie placebo (2,4%) raportowano wystąpienie zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (brak istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Pozostałe AEs raportowane były z podobną częstością pomiędzy porównywanymi grupami.
- **Najczęściej obserwowanymi AEs w badaniu** W trakcie 24 tyg. nie wystąpiły zgony w obu grupach pacjentów, Najczęściej raportowanymi AEs w grupie osób leczonych sekukinumabem w dużej dawce (w trakcie 24 tyg.) były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9,5%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (9,5%).
- W publikacji Zdaniem autorów pracy jest to pierwszy zgłoszony przypadek STSS związany z zastosowaniem inhibitora IL-17 (sekukinumabu). Z perspektywy potencjalnego zagrożenia STSS, podczas terapii sekukinumabem zaleca się badanie przesiewowe pod kątem oceny występujących u pacjentów ran i zakażeń skóry (niezależnie od tego, czy ujawniają oznaki infekcji miejscowej), zarówno przed rozpoczęciem stosowania terapii, jak i podczas całego okresu leczenia.

Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa sekukinumabu, zarówno w dawce (oceniana interwencja), jak i w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) potwierdza bardzo dobrą tolerancję na lek.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci sekukinumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a **profil bezpieczeństwa** uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, **uznany jest jako bardzo dobry w obu schematach dawkowania.**

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanych badań: stwierdzić należy, iż **sekukinumab podawany w formie podskórnych wstrzyknięć charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż komparator**

Przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu z potwierdziła **znamienną statystycznie korzyść kliniczną** (lepszą kontrolę objawów choroby mierzona PASI oraz IGA) związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji zarówno **w populacji ogółem,**

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano natomiast, że **leczenie** postacią łuszczycy plackowatej z udziałem sekukinumabu jest **bardzo dobrze tolerowane**, a **profil bezpieczeństwa**, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, uznany jest jako **bardzo dobry oraz podobny do adekwatnego komparatora**,

Terapia sekukinumabem przyniesie znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne, w postaci nie tylko **uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie w postaci parametrów PASI, czy zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego wg skali IGA**, ale

Uzasadnionym jest zatem przyjęcie założenia, iż **pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Cosentyx® przyczyni się do**

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [2, 3].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

2.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (produkt leczniczy Cosentyx®) w porównaniu

[REDACTED]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Polska Sp. z o.o.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	[REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx®) podawany we wstrzyknięciu podskórnym; schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodnie z ChPL [12] [REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	[REDACTED]	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność kliniczna: ▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100)^; ▪ Ocena nasilenie objawów choroby w skali IGA /PGA^^; [REDACTED] Bezpieczeństwo: ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do wycofania z leczenia); ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
	W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	Inne

*w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania sekukinumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączano doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana; ^odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ oraz 100% poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI; ^^odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali IGA lub PGA;

*Dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanej interwencji alternatywnej celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania)

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja		Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja		Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Placebo / brak komparatora	-
Wyniki	Skuteczność kliniczna: - Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100)^; - Ocena nasilenie objawów choroby w skali IGA /PGA^^; Bezpieczeństwo: - Zgony; - Utraty pacjentów z badania/leczenia; - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do wycofania z leczenia); - Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; - Poszczególne zdarzenia niepożądane; - Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	- Publikacje w języku polskim lub angielskim; - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

^: ^odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ oraz 100% poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI; ^^odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali IGA / PGA; * Dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej ocenianej interwencji niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- **Efektywność praktyczna** sekukinumabu – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - Profil bezpieczeństwa sekukinumabu na podstawie ChPL Cosentyx®;
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne na temat bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji pacjentów.
 - Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Do analizy włączono także opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano sekukinumab w leczeniu pacjentów dorosłych z migreną przewlekłą lub epizodyczną z częstymi napadami, którzy spełniają szczegółowe kryteria populacyjne, stanowiące zarazem kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library przez Ovid – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało przeprowadzone przez *Ovid* i zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane Library* zamieszczono w Załączniku 12.1.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji oraz komparatora przeprowadzono 06.07.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH* (*Medical Subject Headings*) i *EMTREE* (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez *PubMed*;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - *EMBASE*;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji oraz technologii alternatywnej przeprowadzono 06.07.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 12.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych w rejestrach *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* wpisano słowa kluczowe: *psoriasis AND (secukinumab OR Cosentyx)*, uzyskując odpowiednio 101 i 63 rekordów.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej, natomiast szczegółowe informacje dotyczące kwerend zamieszczono w załączniku 12.1.

[illegible]

姓名	性别	出生年月	民族
张明	男	1985-03-15	汉族
李华	女	1990-07-22	汉族
王强	男	1988-11-08	汉族
赵敏	女	1992-05-10	汉族
陈伟	男	1987-09-25	汉族
周丽	女	1991-12-03	汉族
吴昊	男	1989-04-18	汉族
郑芳	女	1993-08-27	汉族
孙健	男	1986-02-14	汉族
马琳	女	1994-06-05	汉族
徐涛	男	1988-10-20	汉族
黄娜	女	1995-01-30	汉族
朱浩	男	1987-05-12	汉族
刘悦	女	1996-09-01	汉族
林峰	男	1989-03-28	汉族
陈静	女	1997-07-19	汉族
吴迪	男	1988-11-05	汉族
郑晓	女	1998-02-25	汉族
孙磊	男	1990-06-17	汉族
马悦	女	1999-10-08	汉族
徐强	男	1987-04-21	汉族
黄娜	女	2000-08-13	汉族
朱浩	男	1991-12-29	汉族
刘悦	女	2001-05-16	汉族
林峰	男	1993-09-04	汉族
陈静	女	2002-01-22	汉族
吴迪	男	1995-06-10	汉族
郑晓	女	2003-10-28	汉族
孙磊	男	1997-03-15	汉族
马悦	女	2004-07-03	汉族
徐强	男	1999-11-20	汉族
黄娜	女	2005-04-08	汉族
朱浩	男	2000-08-26	汉族
刘悦	女	2006-02-14	汉族
林峰	男	2001-06-02	汉族
陈静	女	2007-10-20	汉族
吴迪	男	2002-04-08	汉族
郑晓	女	2008-08-26	汉族
孙磊	男	2003-02-14	汉族
马悦	女	2009-06-02	汉族
徐强	男	2004-10-20	汉族
黄娜	女	2010-04-08	汉族
朱浩	男	2005-08-26	汉族
刘悦	女	2011-02-14	汉族
林峰	男	2006-06-02	汉族
陈静	女	2012-10-20	汉族
吴迪	男	2007-04-08	汉族
郑晓	女	2013-08-26	汉族
孙磊	男	2008-02-14	汉族
马悦	女	2014-06-02	汉族
徐强	男	2009-10-20	汉族
黄娜	女	2015-04-08	汉族
朱浩	男	2010-08-26	汉族
刘悦	女	2016-02-14	汉族
林峰	男	2011-06-02	汉族
陈静	女	2017-10-20	汉族
吴迪	男	2012-04-08	汉族
郑晓	女	2018-08-26	汉族
孙磊	男	2013-02-14	汉族
马悦	女	2019-06-02	汉族
徐强	男	2014-10-20	汉族
黄娜	女	2020-04-08	汉族
朱浩	男	2015-08-26	汉族
刘悦	女	2021-02-14	汉族
林峰	男	2016-06-02	汉族
陈静	女	2022-10-20	汉族
吴迪	男	2017-04-08	汉族
郑晓	女	2023-08-26	汉族
孙磊	男	2018-02-14	汉族
马悦	女	2024-06-02	汉族
徐强	男	2019-10-20	汉族
黄娜	女	2025-04-08	汉族
朱浩	男	2020-08-26	汉族
刘悦	女	2026-02-14	汉族
林峰	男	2021-06-02	汉族
陈静	女	2027-10-20	汉族
吴迪	男	2022-04-08	汉族
郑晓	女	2028-08-26	汉族
孙磊	男	2023-02-14	汉族
马悦	女	2029-06-02	汉族
徐强	男	2024-10-20	汉族
黄娜	女	2030-04-08	汉族
朱浩	男	2025-08-26	汉族
刘悦	女	2031-02-14	汉族
林峰	男	2026-06-02	汉族
陈静	女	2032-10-20	汉族
吴迪	男	2027-04-08	汉族
郑晓	女	2033-08-26	汉族
孙磊	男	2028-02-14	汉族
马悦	女	2034-06-02	汉族

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

25

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie

śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [8].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 12.5.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 7, 8, 10].

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane,

które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

2.8. Metaanaliza statystyczna

2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

2.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

2.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2.9. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [15, 16].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną decydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library przez Ovid (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 06.07.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 1 publikacji [1] spełniającej formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w której oceniano m.in. efektywność kliniczną sekukinumabu [1]. Referencje dotyczące odnalezionego przeglądu systematycznego spełniającego predefiniowane kryteria PICOS przedstawiono poniżej:

Uwzględniony przegląd systematyczny [1] charakteryzował się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 12.5.2). W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanego przeglądu systematycznego.

Tabela 7. Przegląd systematyczny – [1]

[1]	
[1]	[1]
	[1]
	[1]
	[1]
	[1]
	[1]

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (produkt leczniczy Cosentyx®) w porównaniu z [REDACTED] w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

W ramach systematycznego wyszukiwania [REDACTED] badania oceniające efektywność podawania sekukinumabu w postaci podskórnych wstrzyknięć w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

Wymienione wyżej publikacje uzupełnione zostały o zakres ujęty w dodatkowych materiałach dostępnych zarówno w domenie publicznej, tj. [REDACTED] oraz dane z rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov), jak i [REDACTED]. W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w publikacjach, w przypadku braku danych dla wnioskowanej populacji, wykorzystano dane ze źródeł dodatkowych. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone.

Należy zauważyć, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących oceniającą interwencję (sekukinumab) [REDACTED]. W związku z tym, autorzy raportu przeprowadzili dodatkowe wyszukiwania dla komparatora. Jego efektem była identyfikacja badania [REDACTED]

odstąpiono od przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną placebo (szerszą argumentację zamieszczono w rozdziałach 6.1 i 6.2).

Odnalezione dowody naukowe zostały również szczegółowo przeanalizowane pod kątem dostępności danych dla [REDACTED]

Zidentyfikowane próby kliniczne dotyczą populacji [REDACTED]

Podstawę analizy głównej stanowią zatem wyniki badania [REDACTED] porównanie bezpośrednie SEK vs [REDACTED] jako źródła danych do

jakościowego zestawienia wyników dla sekukinumabu

Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od ich

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż

A zatem, wyniki pochodzące z włącznych badań dla populacji ogółem (populacja ITT) mają duże odniesienie do populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx®.

Przy zawężeniu populacji docelowej pamiętać należy o kwestii nierównomiernie rozłożonych czynników zakłócających wynikających z braku zachowania istoty randomizacji.

Podsumowując, w analizie efektywności klinicznej zostaną przedstawione zarówno dane

Kolejną kwestią jest dawkowanie sekukinumabu uwzględnione we włączonych badaniach

W poniższej tabeli przedstawione zostało dawkowanie sekukinumabu zalecane

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

A zatem, w przypadku wyników prezentowanych dla populacji ogólnej (populacja ITT), jedynie grupa otrzymująca sekukinumab [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] a tym samym ta grupa nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy dla populacji ogólnej.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Podsumowując, w analizie głównej niniejszego przeglądu uwzględnione zostaną wyniki dotyczące sekukinumabu [redacted] określonego w dalszych częściach dokumentu skrótem SEK.

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Charakterystyka badań włączonych do przeglądu: Rozdział 12.4).

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEKUKINUMABU [REDACTED]

ANALIZA GŁÓWNA

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy [REDACTED]. W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sekukinumabu [REDACTED].

Badanie [REDACTED] stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji [REDACTED]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały do badania [REDACTED] oraz dane dotyczące metodyki badania przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych ClinicalTrials.gov [30]. Ponadto Zleceniodawca udostępnił materiały konferencyjne z 29. kongresu *European Academy of Dermatology and Venereology* ([REDACTED] oraz [REDACTED] w których przedstawione są m.in. wyniki dotyczące omawianej próby klinicznej [31].

W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w publikacji pełnotekstowej [REDACTED], a w przypadku braku danych wykorzystano dane ze źródeł dodatkowych. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w 12.4.

Odnaleziona próba kliniczna stanowiła wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne. [REDACTED] spełniający następujące (główne) kryteria włączenia:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Biorąc pod uwagę kryterium rozpoznania łuszczycy [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ogółem w badaniu uczestniczyło

Wcześniejszą terapię systemową otrzymywało 53,1% chorych, a leczenia miejscowe prawie 90%. Fototerapię stosowano uprzednio u 43,2% pacjentów.

Na podstawie informacji zawartych w badaniu można wnioskować o podobieństwie badanych grup () pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

Włączone badanie miało przebieg wieloetapowy (Wykres 1) z 4 tygodniową fazą okresu skringingu poprzedzającą proces randomizacji. Pierwszą fazą (etap indukcji) stanowiła 12-tygodniowy okres leczenia, podczas którego pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup interwencyjnych:

Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *Interactive Response Technology*) ze stratyfikacją

Schemat zastosowanego leczenia wyglądał następująco:

Sekukinumab w dawce wynoszącej

Sekukinumab

- Placebo (PLC) podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (sekukinumab) w okresie indukcji leczenia (do 12 tyg.).

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia (Rozdział 2.3) w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględnione zostaną wyniki dotyczące porównania SEK

Kolejna faza to etap leczenia podtrzymującego trwający 40 tyg. (tydzień 12. do 52.), w którym wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie z grupy placebo, które nie uzyskały odpowiedzi PASI 75 w 12. tyg. przechodziły na leczenie sekukinumabem.

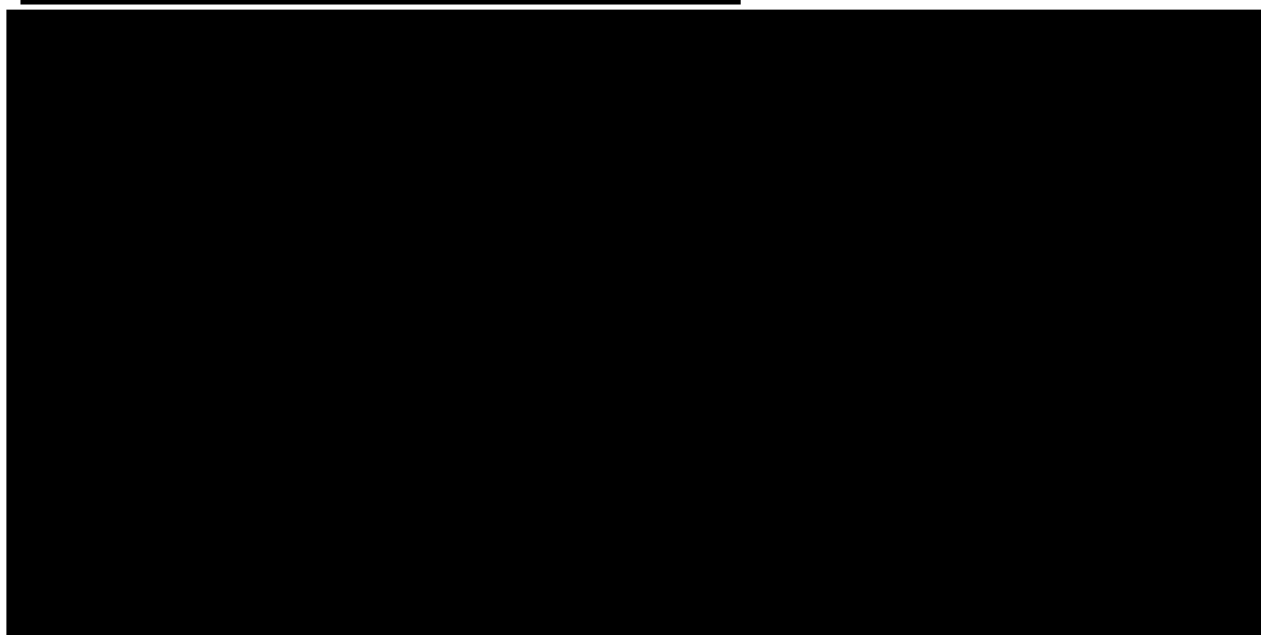
Ostatnią fazą jest okres extension trwający od 52 tygodnia do 236 tygodnia (aktualnie brak wyników dla tego okresu), w którym po zakończeniu leczenia podtrzymującego wszyscy pacjenci otrzymujący sekukinumab mogli kontynuować rozpoczęte leczenie w schemacie dawkowania ustalonym na początku badania.

Zastosowany w badaniu okres obserwacji (ang. *follow up*) wynosił 16 tyg. – wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie (bez względu na przyczynę), pacjenci z grupy placebo, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 12 tyg. lub pacjenci z grupy ETA, którzy ukończyli 52-tyg. leczenia, byli obserwowani przez okres do 16 tyg.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zarówno dla okresu indukcji oraz leczenia podtrzymującego w ocenie wszystkich analizowanych parametrów skuteczności (PASI 50, PASI 75, PASI 90, IGA, CDLQI) oraz bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Wyniki dla ww. etapów leczenia (do 52 tyg.) odznaczają się najwyższą wiarygodnością. Na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z poszczególnych etapów badania wraz z przyczynami ([REDACTED]).

[REDACTED]



Włączone badanie zostało opisane jako próba randomizowana ze stratyfikacją, przeprowadzona w reżimie podwójnego zaślepienia obejmującego pacjentów, lekarzy oraz osoby oceniające wyniki w przypadku ramienia SEK oraz PLC. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie oraz biorąc pod uwagę charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PASI oraz IGA). Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności we wszystkich analizowanych grupach były zaślepione. Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IRT), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.

A zatem, badanie kliniczne to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe (46 ośrodków w 19 krajach, w tym w Polsce), prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Pod względem metodologicznym badanie reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi sekukinumabu nad placebo w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI 75 oraz oceny IGA 0/1 w 12 tyg. badania – hipoteza *superiority*,

5.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji, brak natomiast doniesień innego typu, zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.4).

5.3. Skuteczność kliniczna

We włączonym badaniu skuteczność leczenia oceniano wskaźnikiem stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), a także przy pomocy globalnej oceny stopnia nasilenia choroby według lekarza/badacza (*Investigator's Global Assessment Modified 2011*, IGA).

Pierwszorzędnymi punktami końcowymi we włączonym eksperymencie było prawdopodobieństwo uzyskania redukcji zmian łuszczycowych o co najmniej 75% w skali PASI względem wartości wyjściowych (odpowiedź na leczenie wg PASI 75) oraz odpowiedzi w skali IGA 0/1 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w 12 tyg. badania. Dodatkowo analizowano również częstość wystąpienia poprawy za pomocą wskaźnika PASI 90, PASI 100 oraz

Ocenę efektywności klinicznej SEK

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz odpowiedź w skali IGA „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w tygodniu 12.

W próbie dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu skali PASI w czasie badania przesiewowego, w momencie rozpoczęcia leczenia, a także w 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 36., 40., 44., 48., 52. tyg. badania. Wyniki uwzględnione w poniższym rozdziale przedstawiono dla 12-tyg. oraz 52-tyg. okresu leczenia oraz dodatkowo po 4, 16 oraz 24 tygodniach. Nie analizowano danych dla grupy sekukinumabu w dużej dawce oraz PLC (dodatkowe dane przedstawiane w Rozdziale 8 oraz 12.7).

Podsumowując, analiza skuteczności klinicznej dla populacji ogółem została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak:

- Odpowiedź na leczenie mierzonej w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100), czyli odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ oraz 100% poprawę względem wartości wyjściowych;
- Średnia procentowa zmiana liczby punktów wg PASI względem wartości wyjściowych;
- Średnia końcowa liczba punktów wg PASI;
- Ocena nasilenia objawów choroby w skali IGA tj. odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” (IGA 0/1);

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.4).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej sekukinumabu (SEK) podawanego podskórnym

Jedynie w przypadku danych pochodzących z innego źródła niż pełnotekstowa publikacja do badania

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania SEK vs

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Country		Region	City	Year	Age Group	Gender	Population		
							Population	Density	Growth
United States	California	Los Angeles	2010	18-24	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	18-24	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	25-34	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	25-34	Female	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	25-34	Male	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	25-34	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	35-44	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	35-44	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	45-54	Male	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	45-54	Female	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	45-54	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	45-54	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	55-64	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	55-64	Female	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	55-64	Male	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	55-64	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	65-74	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	65-74	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	75-84	Male	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	75-84	Female	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	75-84	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	75-84	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	85-94	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	85-94	Female	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	85-94	Male	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	85-94	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	95-104	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	95-104	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	105-114	Male	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	105-114	Female	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	105-114	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	105-114	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	115-124	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	115-124	Female	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	115-124	Male	1000000	1000000	1000000	
United States	California	Los Angeles	2010	115-124	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	125-134	Male	1000000	1000000	1000000	
			2010	125-134	Female	1000000	1000000	1000000	
			2010	135-144	Male	1000000	1000000	1000000	
United States			2010	135-144	Female	1000000	1000000	1000000	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych; † W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię NRI (ang. *non responder imputation*): brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi; ± W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji;

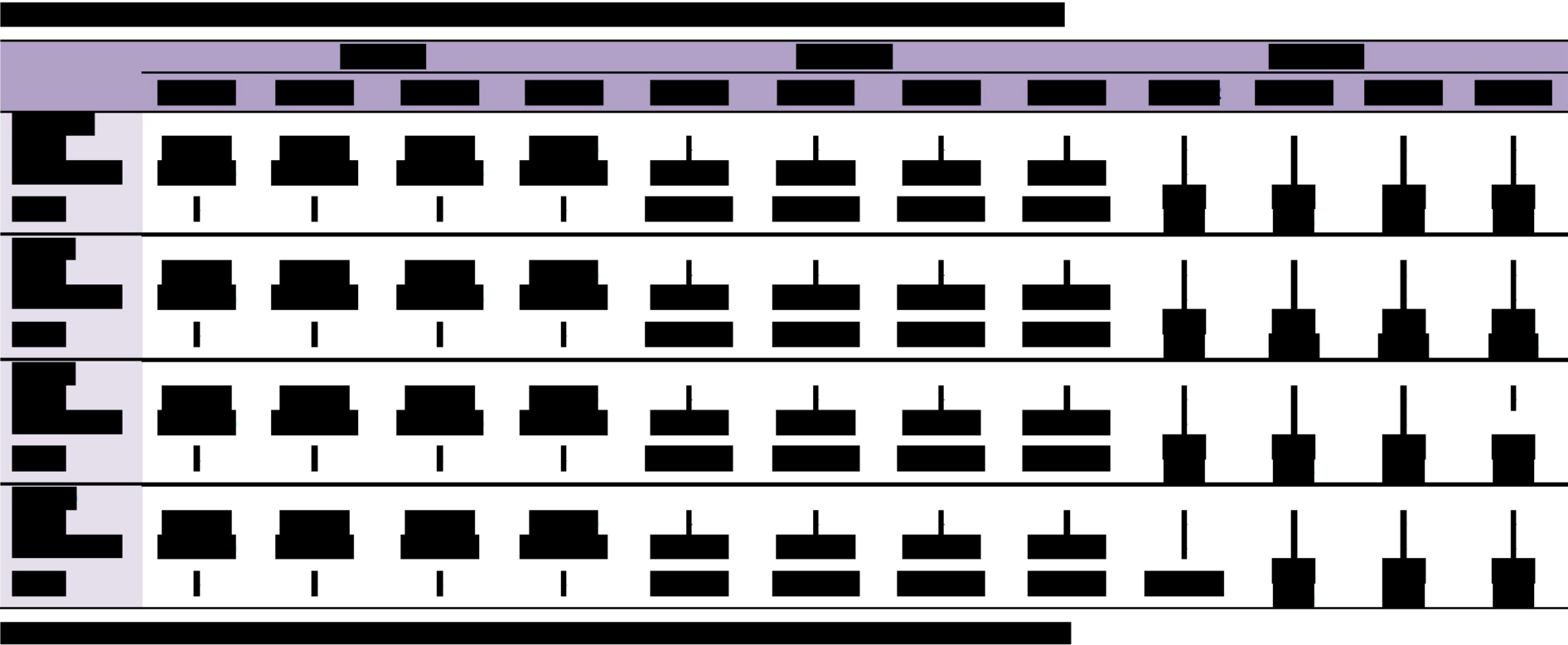
Grupa		Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
Grupa		Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ± W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji

bd – brak danych

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja ogółem

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych dla 12-tygodniowego okresu leczenia można wnioskować, iż sekukinumab jest skuteczniejszy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

*W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię NRI (ang. *non responder imputation*): brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi (analiza poszerzona o dane z 12 tyg.); ETN: etanercept; PBO: placebo; SEC LD: sekukinumab w małej dawce (oceniana interwencja); SEC HD: sekukinumab w dużej dawce (grupa niestanowiąca przedmiotu analizy); IGA mod 2011 (ang. *Investigator's Global Assessment Modified 2011*); PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*;

[illegible]

[REDACTED]

[illegible]

5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z leczenia/badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności, decyzji pacjenta/opiekuna, naruszenia (odstępstwa od) protokołu;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. *Preferred Term*);
- Zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. *System Organ Class*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 4\%$ chorych w którejkolwiek z grup (zgodnie z PT);
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*). Z uwagi, iż wszyscy pacjenci przyjęli co najmniej jedną dawkę

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według SOC (ang. *System Organ Class*) oraz podziału PT (ang. *Preferred Term*). W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wyniki dla populacji ogółem z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym (SEK) względem

przedstawiono w poniższej tabeli. Dane przedstawiono dla okresu indukcji leczenia (do 12 tyg.) oraz z uwzględnieniem okresu leczenia podtrzymującego (do 52 tyg.). Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa dla sekukinumabu (52 tyg.) wyniosła 228,1 pacjento-lat.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Lp	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Płeć	Wzrost	Ciężar ciała	Wynik badania		
						Skala PASI	Skala DLQI	Skala IGA
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]				
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]		

NMQ: *Novartis customized MedDRA Query*; PT: *preferred term*; HLT: *high level term*

SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; SOC: *system organ class*; *Oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odpowiadające zdarzeniu zakodowanemu przez HLT jako „Reakcja w miejscu wstrzyknięcia”, a także jako „Reakcja w miejscu podania” lub „Odczyn w miejscu podania i wkroplenia”

Populacja ogółem (SEK vs

Profil bezpieczeństwa sekukinumabu (SEK) w

Analiza dostępnych danych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów.

Odsetki rezygnacji pacjentów z badania w grupie ocenianej interwencji były niskie, nieprzekraczające 2,5%, zarówno dla okresu indukcji leczenia (do 12 tyg.), jak i leczenia podtrzymującego (13-52 tyg.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że [REDACTED]
[REDACTED] przeciwciała monoklonalnego w postaci sekukinumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, uznany jest jako bardzo dobry oraz podobny do technologii alternatywnej (ETA).

Podsumowując, roczna terapia sekukinumabem charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem [REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

[REDACTED]

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEKUKINUMABU [REDACTED]

– ANALIZA GŁÓWNA

6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z [REDACTED]

Zidentyfikowano natomiast [REDACTED]

W związku z brakiem badań *head-to-head* porównujących sekukinumab z adekwatnym komparatorem w populacji [REDACTED] przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, którego celem była identyfikacja prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo [REDACTED] w analizowanej populacji pacjentów, które kwalifikowałyby się do analizy pośredniej z danymi [REDACTED]

Wynikiem tego wyszukiwania było odnalezienie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania [REDACTED]

Z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną (szczegółowo opisaną poniżej) obu prób klinicznych, [REDACTED]

Zdaniem autorów niniejszej analizy zasadny jest zatem wybór techniki analitycznej w postaci prostego zestawienia danych z obu prób bez dostosowania, które stanowić będzie podstawę wnioskowania dla [REDACTED]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

6.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania dla badań po stronie sekukinumabu, [redacted]

Omawiane próby kliniczne zaprojektowano, jako badania randomizowane. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted] Uwzględnione próby kliniczne były eksperymentami wieloośrodkowymi.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W obu analizowanych próbach zamieszczono natomiast informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu leczenia i obserwacji wraz z podaniem przyczyn utraty z leczenia/badania.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, zidentyfikowano różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji wyników w ramach klasycznej (metodą Buchera) analizy pośredniej. Mając powyższe na uwadze, metodą analityczną, którą wybrano jest jakościowe zestawienie danych.

6.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, do których zaliczono:

- Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 75, PASI 90, PASI 100);
- Procentowa zmiana liczby punktów PASI po 12 tyg. względem wartości wyjściowych;

Globalna ocena nasilenia choroby przez badacza w skali IGA (IGA 0/1) →

Jakość życia w

Ocena poszczególnych domen

W prezentowanym zestawieniu danych SEK uwzględniono wyniki dla dwóch okresów obserwacji: 12 tyg. oraz 24 tyg. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki SEK dla 52-tyg. okresu obserwacji.

Należy zauważyć, iż

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym (SEK) →

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.4).

W przypadku danych pochodzących z innego źródła

autorzy wskazywali źródło danych.

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja ogółem (zestawienie danych dla SEK

Dla 12-tygodniowego okresu leczenia i obserwacji, w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem uzyskano znacząco wyższe wartości parametrów PASI 75 i PASI 90

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż wyniki dla omawianych punktów końcowych ulegały dalszej poprawie wraz z upływem czasu, i tak w 24 tyg. obserwacji w ramieniu sekukinumabu odsetki pacjentów, u których raportowano PASI 75, PASI 90 i PASI 100 były następujące:

Wysokie odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie 0/1 wg IGA odnotowano w próbie

11

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (zdarzenia niepożądane ogółem)

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według SOC (ang. *System Organ Class*). W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym względem

[REDACTED]

[REDACTED]

W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED] w którym przedstawiono wyniki dla sekukinumabu w 52-tygodniowym okresie obserwacji, nie zidentyfikowano danych ilościowych dotyczących oceny bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa [REDACTED] w oparciu o proste zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowe dane z zakresu profilu bezpieczeństwa SEK, dla których nie było [REDACTED]

Populacja ogółem (SEK

przy czym odnotowano je w krótszym 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną sekukinumabu

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w warunkach praktycznych w szerszej populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest sekukinumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym (produkt leczniczy Cosentyx®) w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED].

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Cosentyx® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzących z charakterystyki produktu leczniczego Cosentyx® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych (aktualne na dzień 26.07.2021 r.):

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [49],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [50],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [51],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [52],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [54].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem sekukinumabu w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów z łuszczycą [REDACTED].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji (jeśli będą dostępne) i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (np. nieadekwatny komparator) oraz badania retrospektywne (jeśli są dostępne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami

przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [55].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dn. 06.07.2021 r.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Cosentyx® [55] (ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 21 lipca 2021 r.).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa zgłaszany we wskazanych powyżej badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym [REDACTED] Ponadto, zgodnie z ChPL: sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczycy plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. **Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.**

Mając na uwadze powyższe wnioski, zasadnym jest przedstawienie pełnego wykazu działań niepożądanych raportowanych podczas badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu ujętych w aktualnej ChPL produktu Cosentyx® [45].

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 16) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 23. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych[^] oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cosentyx® do obrotu w oparciu o ChPL [55]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	X					
	Opryszczka jamy ustnej		X				
	Grzybica stóp		X				
	Kandydoza jamy ustnej			X			
	Zapalenie ucha zewnętrznego			X			
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych			X			
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)						X
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia			X			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne				X		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		X				
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek			X			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wodnisty wyciek z nosa		X				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka		X				
	Nudności		X				
	Nieswoiste zapalenia jelit			X			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka			X			
	Złuszczające zapalenie skóry*				X		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		X				

* Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą; [^] Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowe zapalenie stawów (PsA), zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (AS) i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA), którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycą plackowatą) lub 16 tygodni (PsA, AS i nr-axSpA)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reaction*, ADR) są zakażenia górnych dróg oddechowych (17,7%) (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowatej neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [49], *Food and Drug Administration* [50], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [51], WHO-UMC [52] oraz oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [54].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [56]. Podnosi się w nim, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń tak, aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Cosentyx® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 24. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx® [56]*

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Cosentyx®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Zakażenia i zarażenia
	Reakcje nadwrażliwości
Ważne potencjalne ryzyko	Nowotwory złośliwe lub nieokreślone
	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE)
	Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
	Myśli i zachowania samobójcze
Brakujące informacje	Narażenie płodu w macicy
	Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa

*Zaktualizowane na stronie EMA dzień 21.07.2021 r.

Należy podkreślić, iż wskazane powyżej zagrożenia dotyczą zastosowania produktu leczniczego Cosentyx® w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Zgodnie z raportem EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx® w analizowanym wskazaniu

Na stronie EMA zidentyfikowano również dwa dokumenty PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu w dniach 11-14 stycznia 2021 [59] oraz 3-6 maja 2021 [60] dla sekukinumabu, w których wymienia się dwa działania niepożądane: paraliż twarzy (ang. *facial paralysis*) oraz zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha; EPITT).

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiB)

Podobnie na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zidentyfikowano informacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Cosentyx® [61], pochodzące z ww. dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Zidentyfikowane dane na stronie URPLiB stanowią fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu PRAC w dniach 3–6 maja 2021 r. (zidentyfikowane wcześniej na stronie EMA) [60].

Zgodnie z zaleceniami PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) w drukach informacyjnych produktu leczniczego Cosentyx® mają zostać dodane informacje wskazujące na możliwość wystąpienia zapalenia naczyń z nadwrażliwości (zapalenie naczyń związane z IgA; choroba Schönleina i Henocha; EPITT nr 19640) z terminem złożenia zmiany na 31.07.2021 r.:

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego:

Rozdział 4.8. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Zapalenie naczyń z nadwrażliwości

II. Ulotka dołączona do opakowania:

Rozdział 4. Możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

Zapalenie małych naczyń krwionośnych, mogące wywołać wysypkę skórą z niewielkimi czerwonymi lub fioletowymi grudkami (zapalenie naczyń).

FDA, MHRA, WHO-MC, URPLiB

Na stronach *Food and Drug Administration* (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), *WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [53], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zareportowanych do bazy wyniosła: 91 136, z czego 106 zgłoszeń dotyczyło . Szczegółowe dane przedstawiono poniżej

Tabela 25. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [53]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 91 136
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	735
Zaburzenia w obrębie serca	1 273
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	86
Zaburzenia ucha i błędnika	959
Zaburzenia endokrynologiczne	200
Zaburzenia oka	1 743
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 179
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	39 984
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	595
Zaburzenia układu immunologicznego	2 484
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18 536
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	19 422
Badania diagnostyczne	4 748
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	1 559
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	14 243
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 569
Zaburzenia układu nerwowego	7 544
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	250
Zgłoszenia dotyczące produktu	3 412
Zaburzenia psychiczne	3 821
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 224

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 91 136
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	636
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 814
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25 075
Uwarunkowania społeczne	175
Procedury chirurgiczne i medyczne	948
Zaburzenia naczyniowe	1 683
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cosentyx®, aktualne na dzień 26 lipca 2021 r. [REDACTED]
[REDACTED]

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu

[REDACTED]

Autorzy niniejszego raportu uznali za zasadne przedstawienie dodatkowych danych pochodzących z włączonego do analizy głównej badania [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

The diagram illustrates a sequence of 12 horizontal bars on the left, each with a corresponding vertical bar on the right. The vertical bars are connected by a central vertical line and a dashed line. The diagram is labeled with '12' and '11' at the top and bottom.

The diagram consists of a grid of black squares on a light purple background. The grid is organized into rows and columns. The first column on the left is a solid black bar. The subsequent columns contain black squares of varying sizes and positions, some of which are highlighted in a darker shade. The squares are arranged in a way that suggests a flow or a sequence of events, with some squares appearing to be connected by lines or paths. The overall structure is complex and multi-layered, with a high degree of symmetry and repetition.

[illegible]

		Population	Urban population	Population density	Urban population density
Algeria	1980	12.5	4.5	15	30
	1985	13.5	5.5	16	32
	1990	14.5	6.5	17	34
Algeria	1995	15.5	7.5	18	36
	2000	16.5	8.5	19	38
	2005	17.5	9.5	20	40
	2010	18.5	10.5	21	42
	2015	19.5	11.5	22	44
	2020	20.5	12.5	23	46
	2025	21.5	13.5	24	48
	2030	22.5	14.5	25	50
	2035	23.5	15.5	26	52
Algeria	2040	24.5	16.5	27	54
	2045	25.5	17.5	28	56
	2050	26.5	18.5	29	58
	2055	27.5	19.5	30	60
	2060	28.5	20.5	31	62
	2065	29.5	21.5	32	64
	2070	30.5	22.5	33	66
	2075	31.5	23.5	34	68
	2080	32.5	24.5	35	70
	2085	33.5	25.5	36	72
	2090	34.5	26.5	37	74
	2095	35.5	27.5	38	76
Algeria	2100	36.5	28.5	39	78
	2105	37.5	29.5	40	80
	2110	38.5	30.5	41	82
	2115	39.5	31.5	42	84
	2120	40.5	32.5	43	86
	2125	41.5	33.5	44	88
	2130	42.5	34.5	45	90
	2135	43.5	35.5	46	92
	2140	44.5	36.5	47	94
	2145	45.5	37.5	48	96
	2150	46.5	38.5	49	98
	2155	47.5	39.5	50	100

[REDACTED]

8.6. Bezpieczeństwo sekukinumabu na podstawie opisu przypadku (*case report*)

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację typu *case report* [REDACTED]

Przeanalizowano opis przypadku występowania działania niepożądanego (zespołu wstrząsu toksycznego wywołanego przez gronkowce) związanego z zastosowaniem farmakoterapii sekukinumabu [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy Cosentyx®) w porównaniu z [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx®, sekukinumab jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano [REDACTED] spełniający predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Nie zidentyfikowano natomiast badań oceniających efektywność praktyczną sekukinumabu [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano [REDACTED] oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa podawania sekukinumabu w postaci podskórnych wstrzyknięć w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Skuteczność kliniczna (populacja ogółem):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo (populacja ogółem):

Profil bezpieczeństwa sekukinumabu (SEK) w porównaniu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, [REDACTED]
[REDACTED] udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci sekukinumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, uznany jest jako bardzo dobry oraz podobny do technologii alternatywnej [REDACTED]. Sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów, zarówno dla 12- oraz 52-tygodniowego okresu leczenia.

Autorzy badania [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SEK vs [REDACTED]

Skuteczność (populacja ogółem):

W próbie klinicznej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

11

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski:

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że **leczenie [REDACTED] z udziałem sekukinumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest jako bardzo dobry** zarówno w populacji ogółem, jak i i [REDACTED]
[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Cosentyx® przyczyni się do [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Terapia sekukinumabem przyniesie znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne, w postaci nie tylko uzyskania wysokich odpowiedzi na leczenie w postaci parametrów PASI, czy zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego wg skali IGA [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

9.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że **leczenie łuszczycy plackowatej [REDACTED] [REDACTED] przy użyciu sekukinumabu jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx® najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia sekukinumabem były: zakażenia górnych dróg oddechowych notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności i zmęczenie raportowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Występowanie kandydoz błon śluzowych i skóry, wynikało z mechanizmu działania leku, jednak miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx® w ramach, którego ujęto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Wskazano w nim, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem. Szczegółowy

opis zagrożeń przedstawiony w RMP nie uwzględnia w bezpośredni sposób wnioskowanej

[REDACTED]

[REDACTED]

Na stronie EMA zidentyfikowano również dwa dokumenty PRAC dotyczące zgłoszeń dla sekukinumabu, w których wymienia się dwa działania niepożądane: paraliż twarzy (ang. *facial paralysis*) oraz zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha; EPITT).

Na stronie URPLiB zidentyfikowano informacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Cosentyx® pochodzące z ww. dokumentu PRAC, w którym wskazuje się, że w drukach informacyjnych leku mają zostać dodane informacje wskazujące na możliwość wystąpienia zapalenia naczyń z nadwrażliwości (częstość występowania: rzadko) z terminem złożenia zmiany na 31.07.2021 r.:

Na stronach: *Food and Drug Administration* (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), *WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [REDACTED]

[REDACTED]

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, na której zestawiono działania niepożądane raportowane w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania sekukinumabu. Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zamieszczonych w bazie wyniosła: ~91 136, [REDACTED]

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa stanowiącej część niniejszej ekspertyzy ujęto wyniki z badań

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie łuszczycy plackowatej [REDACTED] z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci sekukinumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a **profil bezpieczeństwa**, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, **uznany jest jako bardzo dobry w obu schematach dawkowania**.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Cosentyx® jest populacją obejmującą [REDACTED]

Ponieważ nie zidentyfikowano prób klinicznych oceniających leczenie sekukinumabem we wskazanej powyżej populacji pacjentów, autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badania [REDACTED]

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cosentyx® [REDACTED]

Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (placebo) z wybranym komparatorem – [REDACTED]

Porównanie SEK vs [REDACTED]

Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych SEK [REDACTED]

Zestawienie danych SEK [REDACTED]

Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o włączeniu do analizy głównej badań dostępnych również w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.), dla których dostępne były dodatkowe dane (udostępnione przez Zleceniodawcę lub zidentyfikowane na stronie organów regulujących: EMA). Uwzględnienie wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, iż aktualnie nie zostały jeszcze opublikowane pełnotekstowe wyniki odnalezionego badania RCT [REDACTED]

[REDACTED] Wynika to z faktu, iż wartość dowodowa danych konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych – np. niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień często ze względu na brak wystarczających danych. [REDACTED]

Brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*” [REDACTED]

Różnice w okresach obserwacji dla oceny bezpieczeństwa: [REDACTED]

We włączonym do analizy głównej badaniu [REDACTED]

- W przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych:

Kwestią, która może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu jest stosowanie przez pacjentów leków dodatkowych. [REDACTED]

[redacted]
[redacted]
[redacted] Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Nie zidentyfikowano badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real world data*, RWD) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Podczas projektowania strategii dla ocenianej interwencji (sekukinumab) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiałoby identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej (jeśli byłyby dostępne). W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku projektowania strategii wyszukiwania dla technologii alternatywnej [REDACTED] dodatkowo zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju publikacji (limit na badania z randomizacją), co umożliwiło identyfikację poszukiwanych badań RCT.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nie zidentyfikowano natomiast badań oceniających efektywność praktyczną (ang. *real world data*, RWD) sekukinumabu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych (przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 06.07.2021 r. w bazach medycznych oraz do dn. 28.07.2021 r. w rejestrach badań nieopublikowanych)
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

A zatem, nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (sekukinumab) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, podstawę analizy głównej stanowią wyniki badania [REDACTED]

[REDACTED]

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEK we wnioskowanej populacji na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dodatkowe dane pochodzące z włączonych do analizy głównej badań [REDACTED]

[REDACTED]

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [7]. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Oceniana interwencja Cosentyx® (sekukinumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) biorącą udział w procesach zapalnych i innych procesach układu odpornościowego powodujących łuszczycę. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej [12]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2, 3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podstawową klasyfikacją, która posłużyła ocenie stanu zdrowia pacjentów była skala oceniająca stopień rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) oraz globalna ocena stopnia nasilenia choroby według lekarza/badacza (*Physician's / Investigator's Global Assessment*, PGA/IGA).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Cosentyx® [REDACTED]

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej [REDACTED] zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu [REDACTED] była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Badania [REDACTED] oceniono jako eksperymenty o średniej lub wysokiej wiarygodności (ryzyko błędu systematycznego: niskie do umiarkowanego). W przypadku badania [REDACTED] autorzy raportu odstąpili od oceny wiarygodności z uwagi na ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach [REDACTED]

Badania kliniczne [REDACTED] to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo.

W obu badaniach losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie z zastosowaniem randomizacji warstwowej przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Czynniki stratyfikacyjne: [REDACTED]

Ryzyko błędu wypaczenia wyników wynikające z wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodycie włączonych badań, a ostatecznym zakresem punktów

końcowych, dla których zaraportowano wyniki. W obu próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych [REDACTED] zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji) lub NRI (brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi). Wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Potencjalnym źródłem błędu w badaniu [REDACTED]

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, częściowego braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie do umiarkowanego dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej niniejszych prób klinicznych.

Podejmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów [REDACTED]

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu w zakresie tej części niniejszego przeglądu [REDACTED]

11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano [REDACTED] spełniający predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 3.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	secukinumab	1,400
2.	"secukinumab" [Supplementary Concept]	702
3.	Cosentyx	1,401
4.	AIN 457	1,401
5.	AIN457	1,402
6.	AIN-457	1,401
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1,403
8.	"Psoriasis"[Mesh]	42,586
9.	psoriasis	55,493
10.	plaque psoriasis	6,024
11.	psoriasis	55,493
12.	psoriasis vulgaris	3,792
13.	psoriatic	20,093
14.	psoria*	58,965
15.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	58,965
16.	#7 AND #15	1,052

Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2021 r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	secukinumab.ti,ab,kw.	925
2.	Cosentyx.ti,ab,kw.	52
3.	AIN 457.ti,ab,kw.	2
4.	AIN457.ti,ab,kw.	165
5.	AIN-457.ti,ab,kw.	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	971
7.	psoriasis.ti,ab,kw.	8307
8.	exp psoriasis/	3474
9.	plaque psoriasis.ti,ab,kw.	3566

10.	psoriasis.ti,ab,kw.	10
11.	psoriasis vulgaris.ti,ab,kw.	2138
12.	psoriatic.ti,ab,kw.	3137
13.	psoria\$.ti,ab,kw.	10
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	9458
15.	#6 AND #14	651

Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2021 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'secukinumab'	4,841
2.	'secukinumab'/exp	4,706
3.	'Cosentyx'	207
4.	'AIN 457'	144
5.	'AIN457'	69
6.	'AIN-457'	144
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4,851
8.	'Psoriasis'/exp	99,568
9.	'psoriasis'	91,960
10.	'plaque psoriasis'	6,601
11.	'psoriasis'	29
12.	'psoriasis vulgaris'	12,952
13.	'psoriatic'	39,847
14.	psoria*	108,010
15.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	109,504
16.	#7 AND #15	3,601
17.	#16 AND [embase]/lim	3,534
22.	#18 OR #19 OR #20 OR #21	4,819,763
23.	#15 AND #22	13,321
24.	#7 AND #23	260

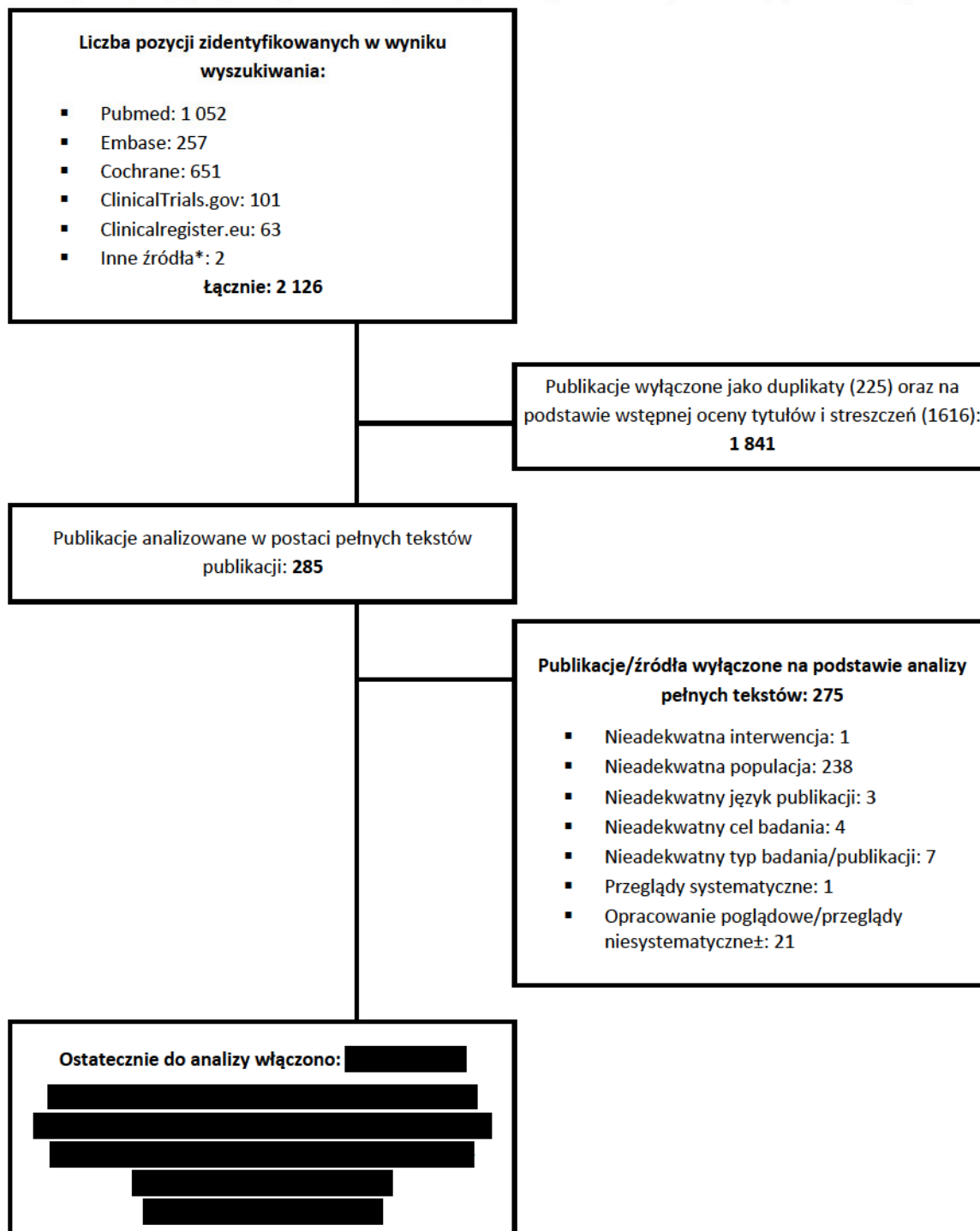
Data ostatniego wyszukiwania: 06.07.2021 r.

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(secukinumab OR Cosentyx) AND (psoriasis)	101
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	(secukinumab OR Cosentyx) AND (psoriasis)	63

Data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2021 r.

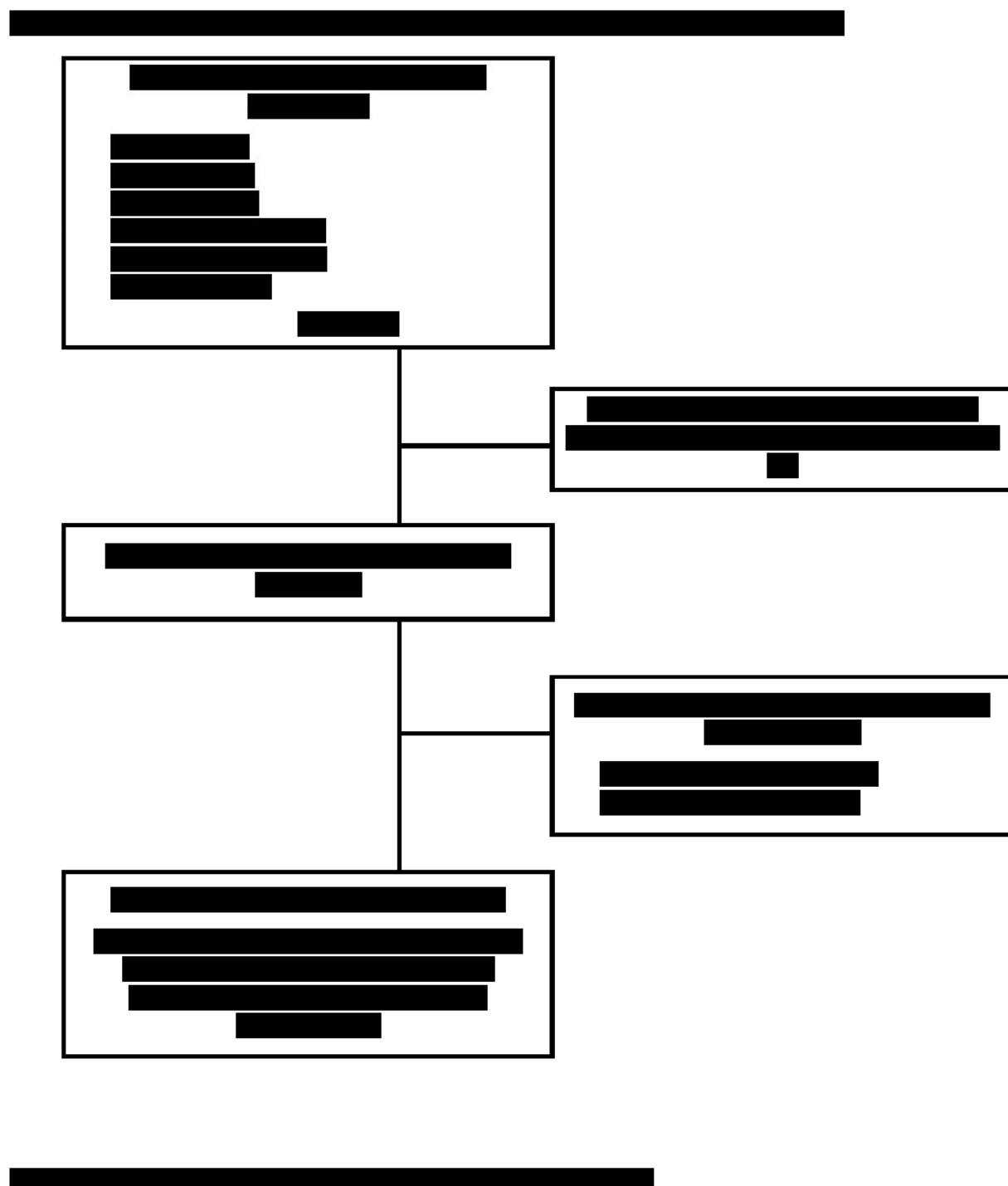
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 8. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (sekukinumab)



*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych

W ramach tej kategorii uwzględniono: opracowania wtórne, poglądowe, wytyczne kliniczne, przeglądy niesystematyczne, przeglądy systematyczne, w których brak jest wyników dla sekukinumabu w analizowanej populacji



12.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 38. Charakterystyka badania

[illegible]

[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11/11/2019

██████████

Overall Performance Summary			
Department A		Department B	
Q1 Performance		85%	78%
Q2 Performance		82%	75%
Q3 Performance		88%	80%
Q4 Performance		80%	72%
Project X	Phase 1	90%	85%
	Phase 2	88%	82%
Project Y	Task 1	92%	88%
	Task 2	89%	84%
	Task 3	91%	86%
	Task 4	87%	83%
Project Z		86%	79%
Annual Review		84%	77%
Future Outlook	Target 1	95%	90%
	Target 2	92%	87%
	Target 3	90%	85%

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

12.5.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”: Bodemer 2021 [26]

Badania		
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (ang. <i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (ang. <i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejednoznaczne (?)
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejednoznaczne (?)
Błąd utraty (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i>)	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Inne źródła błędów (ang. <i>other bias</i>)	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niejednoznaczne (?)
Interpretacja: • stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaczeń • stwierdzenie "Nie" oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego stwierdzenie „Niejednoznaczne” oznacza niejasne, nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium.		

Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Paller 2008 zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie		
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu*
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie

Niskie

[REDACTED]

12.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 45. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: ☐ plan metaanalizy/syntezy oraz ☐ plan badania przyczyn heterogeniczności ☐ wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych: ☐ wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT ☐ lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) ☐ lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) ☐ podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: ☐ przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych ☐ przeszukano rejestry badań/prób klinicznych ☐ zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie ☐ przeszukano szarą literaturę w danym temacie ☐ przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych: ☐ co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
☐ co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe: ☐ wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań				
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ opis populacji ☐ opis interwencji ☐ opis komparatorów ☐ opis punktów końcowych ☐ opis metodyki badań Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK): ☐ szczegółowy opis populacji ☐ szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) ☐ opis ośrodków badania ☐ zakres czasowy okresu obserwacji				
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
RCTs Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i> ☐ z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny) Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK): ☐ z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i> ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
nRCTs Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ z czynników zakłócających, <i>i</i> ☐ z błędu selekcji Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):: ☐ metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i> ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
Jeśli TAK: ☐ wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
RCTs	nRCTs			
Jeśli TAK:	Jeśli TAK:			

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych ☐ oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metody badań uwzględniono w przeglądzie			
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach ☐ lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, ☐ autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązywali potencjalny konflikt interesów				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 46. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 47. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych/Domena	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	CZĘŚCIOWO TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK: PubMed, ClinicalTrials.gov, podano słowa kluczowe
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla SEK

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej sekukinumabu

Powyższe porównanie nie stanowi przedmiotu analizy głównej z uwagi na niezgodne dawkowanie ocenianej interwencji.

12.7.1. Skuteczność kliniczna

Table 1: Comparison of the Effect of the Different Types of the Intervention on the Health of the Population									
Intervention		Type of Intervention	Duration of Intervention	Number of Participants	Number of Interventions	Health of the Population			
Intervention	Intervention					Intervention	Intervention	Intervention	Intervention
Intervention 1									
Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1
	Intervention 1					Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	
	Intervention 1					Intervention 1	Intervention 1	Intervention 1	
Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2
	Intervention 2					Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	
	Intervention 2					Intervention 2	Intervention 2	Intervention 2	
Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3
	Intervention 3					Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	
	Intervention 3					Intervention 3	Intervention 3	Intervention 3	
Intervention 4									
Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4
	Intervention 4					Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	
	Intervention 4					Intervention 4	Intervention 4	Intervention 4	
Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5
	Intervention 5					Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	
	Intervention 5					Intervention 5	Intervention 5	Intervention 5	

160

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			



*Obliczono na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych; nd – nie dotyczy † W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię NRI (ang. *non responder imputation*): brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi; ± W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię LOCF (ang. *last observation carried forward*): metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji;



12.7.2. Profil bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa sekukinumabu w dużej dawce

Powyższe porównanie nie stanowi przedmiotu analizy głównej

z uwagi na niezgodne dawkowanie ocenianej interwencji.

166

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		



172

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]		
[REDACTED]						[REDACTED]		
[REDACTED]						[REDACTED]		
[REDACTED]						[REDACTED]		
[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]		
[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]		[REDACTED]



[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

z badania

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane pochodzące z badania [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja, części opisowe

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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 z późn. zm.).
3. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. [Redacted]
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson F, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 26.07.2021.
13. Charakterystyka Produktu leczniczego Enbrel®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 26.07.2021.
14. [Redacted]
15. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
16. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
17. Gottlieb AB, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials, *J Drugs Dermatol* 2015; 14(8):821–833. <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615P0821X>
18. Menter A, et al., Efficacy of Secukinumab on Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Affecting Different Body Regions: a Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies, *Dermatol Ther* 2016; 6:639–47.
19. Paul C, et al., Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE), *JEADV* 2015; 29:1082–90.
20. Erkiert-Polguj et al., Wybrane problemy dermatologiczne u osób pochodzenia innego niż kaukaskie, *Forum Dermatologicum* 2016, tom 2, nr 3, 105–110.

22. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W., Rudnicka L., Szepietowski J. Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 92–108; Część 2, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 110–137.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.44).
24. EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 2004). Data for coming into operations: June 2005 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf (ostatni dostęp: 26.07.2021).
25. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. Dermatologia Kliniczna 2011, 13 (2): 57-68.

13.2. Analiza główna

Sekukinumab

[Redacted text block containing the main analysis for Sekukinumab]

13.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

- 182

59. EMA (EMA/PRAC/19647/2021). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11-14 January 2021 PRAC meeting, 8 February 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-january-2021-prac-meeting_en.pdf (ostatni dostęp: 26.07.2021)
60. EMA (EMA/PRAC/250777/2021). PRAC recommendations on signals Adopted at the 3-6 May 2021 PRAC meeting, 31 May 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-may-2021-prac-meeting_en.pdf (ostatni dostęp: 26.07.2021).
61. URPL: Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3–6 maja 2021 r.: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-may-2021-prac_pl.pdf (ostatni dostęp: 26.07.2021 r.)

13.5. Badania wyłączone z analizy

Sekukinumab

62. Schneeweiss, M. C., Huang, J. T., Wyss, R., Schneeweiss, S. and Merola, J. F. Serious infection risk in children with psoriasis on systemic treatment: A propensity score-matched population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. 82(6):1337-1345.
63. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile with up to 5 years' treatment in patients with psoriatic arthritis and moderate-to severe plaque psoriasis: updated pooled safety analyses. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile with up to 5 years' treatment in patients with psoriatic arthritis and moderate-to severe plaque psoriasis: updated pooled safety analyses. 2019. 58(iii)150.
64. Adsit, S., Zaldivar, E. R., Sofen, H., Dei-Cas, I., Maldonado-García, C., Peñaranda, E. O., Puig, L., Meng, X., Fox, T. and Guana, A. Secukinumab is Efficacious and Safe in Hispanic Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Pooled Analysis of Four Phase 3 Trials. *Adv Ther*. 2017. 34(6):1327-1339.
65. Aichelburg, M. C. and Tanew, A. Secukinumab without the initial loading dose in the treatment of plaque-type psoriasis - a simplified dosing regimen at the expense of efficacy? *Br J Dermatol*. 2020. 182(1):18-19.
66. Albela H, Begum S, Leong KF. Successful treatment of paediatric generalized pustular psoriasis with secukinumab: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2021 Mar 11:1-5. doi: 10.1080/09546634.2021.1899111.
67. An İ, Aksoy M, Ayhan E, Ozturk M. The effect of secukinumab treatment on inflammatory parameters in patients with psoriasis: A multicentre retrospective study. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14114. doi: 10.1111/ijcp.14114. Epub 2021 Feb 28.
68. Anonymous. Correction to: psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI /5-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab. *Journal of dermatological treatment*. 2017.1.
69. Anzengruber, F., Augustin, M., Radtke, M. A., Thaci, D., Yawalkar, N., Streit, M., Reich, K., Drach, M., Sorbe, C., French, L. E., Mrowietz, U., Maul, J. T., Itin, P. H. and Navarini, A. A. Smoking does not Alter the Therapy Response to Systemic Anti-psoriatic Therapies: A Two-country, Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study. *Acta Derm Venereol*. 2019. 99(10):871-877.
70. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, Augustin M. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):885-905. doi: 10.1007/s13555-021-00511-1. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788177; PMCID: PMC8163943.

71. Armstrong, A. W., Betts, K. A., Signorovitch, J. E., Sundaram, M., Li, J., Ganguli, A. X. and Wu, E. Q. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018. 34(7):1325-1333.
72. Armstrong, A. W., Feldman, S. R., Korman, N. J., Meng, X., Guana, A., Nyirady, J., Herrera, V. and Zhao, Y. Assessing the overall benefit of a medication: cumulative benefit of secukinumab over time in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2017. 28(3):200-205.
73. Augustin M, Abeyasinghe S, Mallya U, Qureshi A, Roskell N, McBride D, Papavassillis C, Gelfand J. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - Results of a phase II regimen-finding trial.* 2016. 30(4):645.
74. Augustin M, Dauden E, Mrowietz U, Konstantinou MP, Gerdes S, Kingo K, Szepietowski JC, Perrot JL, Cuccia A, Rissler M, Gathmann S, Sieder C, Orsenigo R, Jagiello P, Bachhuber T. Secukinumab treatment leads to normalization of quality of life and disease symptoms in psoriasis patients with or without prior systemic psoriasis therapy: the PROSE study results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Feb;35(2):431-440. doi: 10.1111/jdv.16632. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32426889.
75. Augustin, M., Abeyasinghe, S., Mallya, U., Qureshi, A., Roskell, N., McBride, D., Papavassillis, C. and Gelfand, J. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016. 30(4):645-9.
76. Augustin, M., Jullien, D., Martin, A. and Peralta, C. Real-world evidence of secukinumab in psoriasis treatment - a meta-analysis of 43 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(6):1174-1185.
77. Augustin, M., Von Kiedrowski, R., Rigopoulos, D., Sator, P. G., Orsenigo, R., Veit, J., Aassi, M. and Jagiello, P. Effectiveness and safety of secukinumab treatment in real-world clinical settings in European countries confirms its efficacy and safety from clinical trials: Data from an interim analysis of SERENA study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. 81(4):AB50.
78. Bagel J, Blauvelt A, Nia J, Hashim P, Patekar M, de Vera A, Ahmad K, Paguet B, Xia S, Muscianisi E, Lebwohl M. Secukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a double-blind phase 3b trial (CLARITY). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):135-142. doi: 10.1111/jdv.16558. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32365251; PMCID: PMC7818402.
79. Bai, F., Li, G. G., Liu, Q., Niu, X., Li, R. and Ma, H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019. 2019(2546161).
80. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, Schulz B, Rissler M, Nagar K, Perella C, Coates LC. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 17;80(5):582-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808. Epub ahead of print. PMID: 33334727; PMCID: PMC8053347.
81. Bellinato F, Gisondi P, Maurelli M, Girolomoni G. IL-17A inhibitors in patients with chronic plaque psoriasis and history of malignancy: A case series with systematic literature review. *Dermatol Ther.* 2021 Mar;34(2):e14889. doi: 10.1111/dth.14889. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33595861.
82. Berg SH, Balogh EA, Ghamrawi RI, Feldman SR. A review of secukinumab in psoriasis treatment. *Immunotherapy.* 2021 Feb;13(3):201-216. doi: 10.2217/imt-2020-0195. Epub 2020 Nov 18.
83. Bertelsen, T., Ljungberg, C., Litman, T., Huppertz, C., Hennze, R., Rønholdt, K., Iversen, L. and Johansen, C. IkB ζ is a key player in the antipsoriatic effects of secukinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. 145(1):379-390.
84. Bhat, R. M., Leelavathy, B., Aradhya, S. S., Gopal, M. G., Pratap, D. V., Mubashir, M., Srinivas, P., Pande, S. Y. and Thavkar, A. S. Secukinumab efficacy and safety in indian patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Sub-analysis from FIXTURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Indian Dermatol Online J.* 2017. 8(1):16-24.
85. Bilal, J., Berlinberg, A., Bhattacharjee, S., Trost, J., Riaz, I. B. and Kurtzman, D. J. B. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(6):569-578.

86. Blauvelt A, Paul C, You R, Mollon P, Fox T. Secukinumab long-term self-administration by prefilled syringe or autoinjector/ pen is highly acceptable to subjects with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. 72(5 SUPPL. 1):AB211.
87. Blauvelt A, Prinz J. C, Gottlieb A. B, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, Singh V, Pathan R, Papavassilis C, Cooper S. Feature Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British journal of dermatology*. 2015. 172(2):484.
88. Blauvelt A, Prinz J, Gottlieb A, You R, Fox T. Secukinumab administration by prefilled syringe maintains reduction in severity of plaque psoriasis over 52 weeks: Results of the FEATURE trial. *British journal of dermatology*. 2014. 171(6):e136.
89. Blauvelt A, Reich K, Warren R. B, Sigurgeirsson B, Langley R. B, Papavassilis C, Messina I, Bhosekar V, Oliver J. Secukinumab retreatment shows rapid recapture of treatment response: an analysis of a phase 3 extension trial in psoriasis. *Journal of the american academy of dermatology*. 2017. 76(6):AB232.
90. Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., Singh, V., Pathan, R., Papavassilis, C. and Cooper, S. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015. 172(2):484-93.
91. Blauvelt, A., Reich, K., Warren, R. B., Szepietowski, J. C., Sigurgeirsson, B., Tying, S. K., Messina, I., Bhosekar, V., Oliver, J., Papavassilis, C., Frueh, J. and Langley, R. G. B. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017. 177(3):879-881.
92. Bruin, G., Hockey, H. P., La Stella, P., Sigurgeirsson, B., Fu, R., Patekar, M., Charef, P., Woessner, R. and Boutouyrie-Dumont, B. Comparison of pharmacokinetics, safety and tolerability of secukinumab administered subcutaneously using different delivery systems in healthy volunteers and in psoriasis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020. 86(2):338-351.
93. Cai, L., Zhang, J. Z., Yao, X., Gu, J., Liu, Q. Z., Zheng, M., Zhang, S. F., Xu, J. H., Li, C. X., Cheng, H., Guo, Q., Pan, W. L., Li, S. Q., Li, R. Y., Guo, Z. P., Song, Z. Q., Li, S. S., Dong, X. Q., Wang, L., Fu, R., Regnault, P., Charef, P., Mazur, R. and Patekar, M. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favorable safety profile over 52 weeks in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2020. 133(22):2665-2673.
94. Caldarola G, Mariani M, Pirro F, Nicolotti N, Burlando M, Calabrese L, Parodi A, Peris K, De Simone C. Comparison of short- and long-term effectiveness of ixekizumab and secukinumab in real-world practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Feb;21(2):279-286. doi: 10.1080/14712598.2021.1849133. Epub 2021 Jan 20.
95. Caldarola, G., Mariani, M., Pirro, F., Nicolotti, N., Burlando, M., Calabrese, L., Parodi, A., Peris, K. and De Simone, C. Comparison of Short and Long-term Effectiveness of Ixekizumab and Secukinumab in Real-World Practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2020. 10.1080/14712598.2021.1849133
96. Caldarola, G., Pirro, F., Di Stefani, A., Talamonti, M., Galluzzo, M., D'Adamio, S., Magnano, M., Bernardini, N., Malagoli, P., Bardazzi, F., Potenza, C., Bianchi, L., Peris, K. and De Simone, C. Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in course of anti IL-17 treatment: a case series and review of the literature. *Expert Opin Biol Ther*. 2020. 20(6):665-672.
97. Chatzimichail G, Günther J, Ständer S, Thaçi D. Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis: a 2-year, monocentric, retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2021 Jan 11:1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1854428.
98. Chen YC, Huang YT, Yang CC, Lai EC, Liu CH, Hsu CK, Wong TW, Chao SC, Sheu HM, Lee CN. Real-world efficacy of biological agents in moderate-to-severe plaque psoriasis: An analysis of 75 patients in Taiwan. *PLoS One*. 2020 Dec 29;15(12):e0244620. doi: 10.1371/journal.pone.0244620. PMID: 33373425; PMCID: PMC7771674.
99. Chen, Y., Qian, T., Zhang, D., Yan, H. and Hao, F. Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis. *Immunotherapy*. 2015. 7(9):1023-37.
100. Chijiwa, C., Takeoka, S., Kamata, M., Uchida, H., Fukaya, S., Hayashi, K., Fukuyasu, A., Tanaka, T., Ishikawa, T., Ohnishi, T. and Tada, Y. Secukinumab decreases serum Krebs von den Lungen 6 (KL-6) level in patients with psoriasis with elevated serum KL-6 level. *Br J Dermatol*. 2018. 179(6):1396-1397.
101. Chiricozzi, A., Balato, A., Conrad, C., Conti, A., Dapavo, P., Ferreira, P., Gaiani, F. M., Leite, L., Malagoli, P., Mendes-Bastos, P., Megna, M., Messina, F., Nidegger, A., Odorici, G., Panduri, S., Piaserico, S., Piscitelli, L., Prignano, F., Ribero, S., Valerio, J. and Torres, T. Secukinumab demonstrates improvements in absolute and relative psoriasis area severity indices in moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a European, multicentric, retrospective, real-world study. *J Dermatolog Treat*. 2020. 31(5):476-483.

102. Chiu, H. Y., Hui, R. C., Huang, Y. H., Huang, R. Y., Chen, K. L., Tsai, Y. C., Lai, P. J., Wang, T. S. and Tsai, T. F. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2018. 98(9):829-834.
103. Costanzo A, Russo F, Galluzzo M, Stingeni L, Scuderi R, Zichichi L, Papini M, Di Costanzo L, Conti A, Burlando M, Chiricozzi A, Gaiani FM, Mugheddu C, Musumeci ML, Gisondi P, Piaserico S, Dapavo P, Venturini M, Pagnanelli G, Amerio P, Potenza C, Peris K, Cantoresi F, Trevisini S, Loconsole F, Offidani A, Mercuri SR, Lora V, Prignano F, Bartezaghi M, Oliva G, Aloisi E, Orsenigo R; the SUPREME study group. Secukinumab Exhibits Sustained and Stable Response in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the SUPREME Study. *Acta Derm Venereol.* 2021 Apr 27. doi: 10.2340/00015555-3816. Epub ahead of print. PMID: 33903916.
104. Cui, L., Chen, R., Subedi, S., Yu, Q., Gong, Y., Chen, Z. and Shi, Y. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2018. 62(46-58).
105. Dauden E, Carretero G, Rivera R, Ferrandiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Belinchon I, Gomez-Garcia F, J. Herrera-Acosta E, Ruiz-Genao D, P. Ferran-Farres M, Alsina M, Baniandres-Rodriguez O, Sanchez-Carazo J, L. Sahuquillo-Torralba A, Fernandez-Freire L, R. Vilar-Alejo J, Garcia-Donoso C, Carrascosa J, M. Herrera-Ceballos E, Lopez-Estebarez J, L. Botella-Estrada R, Segovia-Munoz E, Descalzo M, A. Garcia-Doval I. Long term safety of nine systemic medications for psoriasis: a cohort study using the Biobadaderm Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020.
106. de Carvalho, A. V., Duquia, R. P., Horta, B. L. and Bonamigo, R. R. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D.* 2017. 17(1):29-51.
107. Dehlin M, Fasth AER, Reinhardt M, Jacobsson LTH. Impact of psoriasis disease activity and other risk factors on serum urate levels in patients with psoriasis and psoriatic arthritis-a post-hoc analysis of pooled data from three phase 3 trials with secukinumab. *Rheumatol Adv Pract.* 2021 Feb 18;5(1):rkab009. doi: 10.1093/rap/rkab009. PMID: 33748660; PMCID: PMC7962727.
108. Deodhar, A., McInnes, I., Baraliakos, X., Reich, K., Gottlieb, A. B., Lebwohl, M., Schreiber, S., Bao, W., Marfo, K., Richards, H. and et al. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis over long term: updated pooled safety analyses. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020. 79(SUPPL 1):722-.
109. Deodhar, A., Mease, P. J., McInnes, I. B., Baraliakos, X., Reich, K., Blauvelt, A., Leonardi, C., Porter, B., Das Gupta, A., Widmer, A., Pricop, L. and Fox, T. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019. 21(1):111.
110. Egeberg, A. and Skov, L. Drug survival of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: reply from authors. *Br J Dermatol.* 2018. 179(1):222-223.
111. Egeberg, A., Andersen, Y. M. F., Halling-Overgaard, A. S., Aligned, F., Thyssen, J. P., Burge, R. and Mallbris, L. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(1):39-46.
112. Egeberg, A., Bryld, L. E. and Skov, L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019. 10.1016/j.jaad.2019.05.082,
113. Egeberg, A., Iversen, L., Gniadecki, R., Hvid, L., Dam, T. N., Bryld, L. E. and Skov, L. Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis - nationwide results from the DERMIBIO registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. 31(7):1183-1187.
114. Egeberg, A., Ottosen, M. B., Gniadecki, R., Broesby-Olsen, S., Dam, T. N., Bryld, L. E., Rasmussen, M. K. and Skov, L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018. 178(2):509-519.
115. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, Magrey M, Rich PA, Soriano ER, Soung J, Bao W, Keininger D, Marfo K, Patekar M, Sharma A, Shete A, Lebwohl MG. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol.* 2021 Jan 1;157(1):43-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3257. Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2021 Jan 1;157(1):124. PMID: 33001147; PMCID: PMC7527940.
116. Elias N, Sami N, Shulman K, Bég S. Secukinumab-induced scleroderma: a case report. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Mar 2;60(3):e99-e100. doi: 10.1093/rheumatology/keaa603.

117. Ergun T, Seckin D, Demir G, Direskeneli H. Secukinumab and infectious adverse effects: A real-life experience of 63 psoriasis patients. *Australas J Dermatol*. 2021 Mar 31. doi: 10.1111/ajd.13588.
118. Esposito, M., Giunta, A., Del Duca, E., Manfreda, V., Troisi, A., Bianchi, L. and Fargnoli, M. C. Long-term safety and efficacy of secukinumab in patients with psoriasis and major psychiatric disorders: a case series. *Postgrad Med*. 2020. 132(2):172-175.
119. Eucetr, D. E. A study where patients affected by moderate to severe chronic plaque-type psoriasis receive AIN457 subcutaneously. A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. 2010.
120. Feldman SR, Zhang J, Martinez DJ, Lopez-Gonzalez L, Marchlewicz EH, Shrady G, Mendelsohn AM, Zhao Y. Real-world treatment patterns and healthcare costs of biologics and apremilast among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by metabolic condition status. *J Dermatolog Treat*. 2021 Mar;32(2):203-211. doi: 10.1080/09546634.2019.1698699. Epub 2019 Dec 8. PMID: 31769703.
121. Ferreira P, Mendes-Bastos P. Secukinumab: A complete approach to psoriatic patients-Real-world evidence study. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14815. doi: 10.1111/dth.14815. Epub 2021 Feb 17.
122. Ferrières, L., Konstantinou, M. P., Bulai Livideanu, C., Hegazy, S., Tauber, M., Amelot, F. and Paul, C. Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol*. 2019. 44(7):e230-e234.
123. Fieldhouse, K. A., Ukaibe, S., Crowley, E. L., Khanna, R., O'Toole, A. and Gooderham, M. J. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. *Drugs Context*. 2020. 9(10.7573/dic.2020-2-1).
124. Fowler, E., Ghamrawi, R. I., Ghiam, N., Liao, W. and Wu, J. J. Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. 34(7):1449-1456.
125. Fujita H, Fujishige A, Yamaguchi M, Ohtsuki M, Morita A, Tani Y. Assessment of serum biomarkers in patients with plaque psoriasis after switching from cyclosporine A to secukinumab (Ph4 study). *Journal of dermatological science*. Conference: 41st annual meeting of the japanese society for investigative dermatology, JSID. 2017. 86(2):e38.
126. Fujita H, Ohtsuki M, Morita A, Nagao R, Seko N, Matsumoto K, Tani Y, Terui T. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. *J Dermatol*. 2021 Feb;48(2):175-183. doi: 10.1111/1346-8138.15655. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33099791; PMCID: PMC7894540.
127. Fujita, H., Ohtsuki, M., Morita, A., Nagao, R., Seko, N., Matsumoto, K., Tani, Y. and Terui, T. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. *J Dermatol*. 2020. 10.1111/1346-8138.15655
128. Fujiyama, T., Umayahara, T., Kurihara, K., Shimauchi, T., Ito, T., Aoshima, M., Otobe, E., Hashizume, H., Yagi, H. and Tokura, Y. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2020. 140(10):2073-2076.e6.
129. Galluzzo, M., D'Adamio, S., Silvaggio, D., Lombardo, P., Bianchi, L. and Talamonti, M. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020. 20(2):173-182.
130. Galluzzo, M., Talamonti, M., De Simone, C., D'Adamio, S., Moretta, G., Tambone, S., Caldarola, G., Fargnoli, M. C., Peris, K. and Bianchi, L. Secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a multi-center, retrospective, real-life study up to 52 weeks observation. *Expert Opin Biol Ther*. 2018. 18(7):727-735.
131. Gambardella A, Licata G, Sohr A. Dose Adjustment of Biologic Treatments for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Real World: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun 3. doi: 10.1007/s13555-021-00559-z. Epub ahead of print. PMID: 34081304.
132. Gelfand, J. M., Shin, D. B., Duffin, K. C., Armstrong, A. W., Blauvelt, A., Tying, S. K., Menter, A., Gottlieb, S., Lockshin, B. N., Simpson, E. L., Kianifard, F., Sarkar, R. P., Muscianisi, E., Steadman, J., Ahlman, M. A., Playford, M. P., Joshi, A. A., Dey, A. K., Werner, T. J., Alavi, A. and Mehta, N. N. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). *J Invest Dermatol*. 2020. 140(9):1784-1793.e2.
133. Georgakopoulos, J. R., Ighani, A., Phung, M. and Yeung, J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: A 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018. 78(5):1019-1020.
134. Georgakopoulos, J. R., Ighani, A., Phung, M. and Yeung, J. Patient-Centred Care When Treating Plaque Psoriasis With Secukinumab: Reasons for Discontinuing Treatment Outside of Randomized Controlled Trials. *J Cutan Med Surg*. 2018. 22(6):647-649.

135. Georgakopoulos, J. R., Ighani, A., Zhou, L. L. and Yeung, J. Efficacy and safety of secukinumab in treating moderate to severe plaque psoriasis in two real-world Canadian dermatology clinics: a multicenter retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. 32(1):e32-e34.
136. Georgakopoulos, J. R., Lam, K., Sandhu, V. K., Ighani, A., Phung, M., Piguet, V. and Yeung, J. Comparative 12-week effectiveness and safety outcomes of biologic agents ustekinumab, secukinumab and ixekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-world multicenter retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(8):e416-e418.
137. Georgakopoulos, J. R., Phung, M., Ighani, A., Lam, K. and Yeung, J. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(1):e7-e8.
138. Ger, T. Y., Huang, Y. H., Hui, R. C., Tsai, T. F. and Chiu, H. Y. Effectiveness and safety of secukinumab for psoriasis in real-world practice: analysis of subgroups stratified by prior biologic failure or reimbursement. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019. 10(2040622319843756).
139. Gerdes, S., Pinter, A., Biermann, M., Papavassilis, C. and Reinhardt, M. Adiponectin levels in a large pooled plaque psoriasis study population. *J Dermatolog Treat.* 2020. 31(5):531-534.
140. Gisondi P, Bellinato F, Bruni M, De Angelis G, Girolomoni G. Methotrexate vs secukinumab safety in psoriasis patients with metabolic syndrome. *Dermatologic Therapy.* 2020 Nov;33(6):e14281. DOI: 10.1111/dth.14281.
141. Gisondi, P., Bellinato, F., Bruni, M., De Angelis, G. and Girolomoni, G. Methotrexate vs secukinumab safety in psoriasis patients with metabolic syndrome. *Dermatol Ther.* 2020.e14281.
142. Gómez-García, F., Epstein, D., Isla-Tejera, B., Lorente, A., Vélez García-Nieto, A. and Ruano, J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017. 176(3):594-603.
143. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, Ballester MA, Jimenez-Gomez N, Jaen P, González-Cantero J, González-Calvin JL, Barderas MG, Shin DB, Mehta NN, Gelfand JM. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2021 Apr 21:S0022-202X(21)01149-0. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.024.
144. Goon, P. K. C., Banfield, C. C., Bello, O., Abraham, T., Lim, H. Y., Summerfield, E., Shalders, K., Sudhoff, H. and Mallett, R. B. Real-world NHS drug survival and efficacy data for Secukinumab in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 10.1111/jdv.16538
145. Gottlieb AB, Guettner A, Papavassilis C, Helliwell P. Secukinumab efficacy in patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A phase II, double-blind, randomized trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013. 68(4 SUPPL. 1):AB212.
146. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, Bao W, Pellet P, Pricop L, McInnes IB. Efficacy of secukinumab and adalimumab in psoriatic arthritis patients with concomitant moderate to severe plaque psoriasis: Results from the EXCEED, a randomised, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol.* 2021 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.20413. Epub ahead of print. PMID: 33913511.
147. Grace, E., Goldblum, O., Renda, L., Agada, N., See, K., Leonardi, C. and Menter, A. Injection Site Reactions in the Federal Adverse Event Reporting System (FAERS) Post-Marketing Database Vary Among Biologics Approved to Treat Moderate-To-Severe Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020. 10(1):99-106.
148. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, Weger W, Kölli C, Gruber B, Sator PG, Prillinger K, Mlynek A, Schütz-Bergmayr M, Richter L, Ratzinger G, Painsi C, Selhofer S, Häring N, Wippel-Slupetzky K, Skvara H, Trattner H, Tanew A, Inzinger M, Tatarski R, Bangert C, Ellersdorfer C, Lichem R, Gruber-Wackernagel A, Hofer A, Legat F, Schmiedberger E, Strohal R, Lange-Asschenfeldt B, Schmuth M, Vujic I, Hoetzenecker W, Trautinger F, Saxinger W, Müllegger R, Quehenberger F, Wolf P. Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol.* 2021 Jun;184(6):1094-1105. doi: 10.1111/bjd.19701. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33289075; PMCID: PMC8248155.
149. Graier, T., Salmhofer, W., Jonak, C., Weger, W., Kölli, C., Gruber, B., Sator, P. G., Prillinger, K., Mlynek, A., Schütz-Bergmayr, M., Richter, L., Ratzinger, G., Painsi, C., Selhofer, S., Häring, N., Wippel-Slupetzky, K., Skvara, H., Trattner, H., Tanew, A., Inzinger, M., Tatarski, R., Bangert, C., Ellersdorfer, C., Lichem, R., Gruber-Wackernagel, A., Hofer, A., Legat, F., Schmiedberger, E., Strohal, R., Lange-Asschenfeldt, B., Schmuth, M., Vujic, I., Hoetzenecker, W., Trautinger, F., Saxinger, W., Müllegger, R., Quehenberger, F. and Wolf, P. Biologic drug survival rates in the era of anti-IL-17 antibodies: a time period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol.* 2020. 10.1111/bjd.19701

150. Griffin L, Boggs J, Ramsay B, Hackett C, Ahmad K, Lynch M. Practical experience of secukinumab in the treatment of psoriasis: experience from a single centre. *Ir J Med Sci.* 2021 May;190(2):639-641. doi: 10.1007/s11845-020-02336-x. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783092.
151. Griffin, L., Boggs, J., Ramsay, B., Hackett, C., Ahmad, K. and Lynch, M. Practical experience of secukinumab in the treatment of psoriasis: experience from a single centre. *Ir J Med Sci.* 2020. 10.1007/s11845-020-02336-x
152. Griffiths C, Guettner A, Prinz J, Cooper S. Secukinumab safety in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: A pooled analysis of neutropenia from 10 clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014. 70(5 SUPPL. 1):AB188.
153. Hampton P, Halliday A, Aassi M, Subramanian S, Jain M, Griffiths CEM. Twelve-week secukinumab treatment is consistently efficacious for moderate-to-severe psoriasis regardless of prior biologic and non-biologic systemic treatment: Post hoc analysis of six randomised trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Apr;35(4):928-937. doi: 10.1111/jdv.16982. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33030755; PMCID: PMC7986672.
154. Hampton, P., Halliday, A., Aassi, M., Subramanian, S., Jain, M. and Griffiths, C. E. M. 12-week secukinumab treatment is consistently efficacious for moderate-to-severe psoriasis regardless of prior biologic and non-biologic systemic treatment: Post-hoc analysis of six randomized trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 10.1111/jdv.16982
155. Hartz S, Walzer S, Dutronc Y, Himatlal Kiri S, Schacht A, Dakin H. Network meta-analysis to evaluate the efficacy of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Value in health.* 2016. 19(7):A576.
156. Hendrix, N., Marcum, Z. A. and Veenstra, D. L. Medication persistence of targeted immunomodulators for plaque psoriasis: A retrospective analysis using a U.S. claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020. 29(6):675-683.
157. Herrera-Acosta, E., Garriga-Martina, G. G., Suárez-Pérez, J. A., Martínez-García, E. A. and Herrera-Ceballos, E. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice. *Dermatol Ther.* 2020. 33(3):e13313.
158. Hueber, W., Patel, D. D., Dryja, T., Wright, A. M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M. H., Durez, P., Tak, P. P., Gomez-Reino, J. J., Foster, C. S., Kim, R. Y., Samson, C. M., Falk, N. S., Chu, D. S., Callanan, D., Nguyen, Q. D., Rose, K., Haider, A. and Di Padova, F. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010. 2(52):52ra72.
159. Iannone, L. F., Bennardo, L., Palleria, C., Roberti, R., De Sarro, C., Naturale, M. D., Dastoli, S., Donato, L., Manti, A., Valenti, G., D'Amico, D., D'Attola, S., De Francesco, A. E., Bosco, V., Donato Di Paola, E., Nisticò, S. P., Citraro, R., Russo, E. and De Sarro, G. Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. *PLoS One.* 2020. 15(11):e0241575.
160. Idolazzi, L. Secukinumab treatment in psoriatic patients: Italian experiences. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(sup1):1-2.
161. Ighani, A., Yu, A. M., Sandhu, V. K., Barankin, B. and Manolson, M. F. Satisfaction and Awareness of Systemic Psoriasis Treatments: A National Survey Comparing Biologic and Nonbiologic Users. *J Cutan Med Surg.* 2019. 23(2):148-156.
162. Iwata, H., Haga, N., Sugai, T. and Fujita, Y. Serum Krebs von den Lungen-6 levels in psoriatic patients under treatment with biologics. *J Dermatol.* 2020. 10.1111/1346-8138.15665.
163. Iznardo H, Vilarrasa E, López-Ferrer A, Puig L. Real-world drug survival of guselkumab, ixekizumab and secukinumab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2021 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.20416.
164. Kammüller, M., Tsai, T. F., Griffiths, C. E., Kapoor, N., Kolattukudy, P. E., Brees, D., Chibout, S. D., Safi, J., Jr. and Fox, T. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology.* 2017. 6(8):c152.
165. Kaplan, D. L., Ung, B. L., Pelletier, C., Udeze, C., Khilfeh, I. and Tian, M. Switch rates and total cost of care associated with apremilast and biologic therapies in biologic-naïve patients with plaque psoriasis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2020. 12(369-377).
166. Kaul M, Jarvis P, Rozenberg I, Kolbinger F, Di Padova F, Calonder C, Espie P, Rondeau JM, Cebe R, Huber T, Musmann R, Aassi M, Sligh TS. First-in-human study demonstrating the safety and clinical efficacy of novel anti-IL-17A monoclonal antibody CJM112 in moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 May;35(5):1143-1151. doi: 10.1111/jdv.17071. Epub 2021
167. Kawamoto, H., Hara, H., Minagawa, S., Numata, T., Araya, J., Kaneko, Y., Umezawa, Y., Asahina, A., Nakagawa, H. and Kuwano, K. Interstitial Pneumonia in Psoriasis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018. 2(4):370-377.

168. Khemis, A., Kelati, A., Montaudié, H., Lacour, J. P. and Passeron, T. Successful treatment of severe psoriasis relapse with secukinumab (interleukin 17 A inhibitor) after abrupt brodalumab (interleukin 17 receptor inhibitor) discontinuation: A retrospective study evaluating long-term efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol.* 2018. 79(4):758-760.
169. Kiltz, U., Sfikakis, P. P., Gaffney, K., Sator, P. G., von Kiedrowski, R., Bounas, A., Gullick, N., Conrad, C., Rigopoulos, D., Lespessailles, E., Romanelli, M., Ghislain, P. D., Brandt-Jürgens, J., Rashkov, R., Aassi, M., Orsenigo, R., Perella, C., Pournara, E., Gathmann, S., Jagiello, P., Veit, J. and Augustin, M. Secukinumab Use in Patients with Moderate to Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Real-World Setting in Europe: Baseline Data from SERENA Study. *Adv Ther.* 2020. 37(6):2865-2883.
170. Kircik L, Fowler J, Weiss J, Meng X, Guana A, Nyirady J. Efficacy of Secukinumab for Moderate-to-Severe Head and Neck Psoriasis Over 52 Weeks: pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Dermatology and therapy.* 2016. 6(4):627.
171. Kishimoto, M., Komine, M., Kamiya, K., Sugai, J., Mieno, M. and Ohtsuki, M. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *J Dermatol.* 2020. 47(1):33-40.
172. Kolbinger, F., Loesche, C., Valentin, M. A., Jiang, X., Cheng, Y., Jarvis, P., Peters, T., Calonder, C., Bruin, G., Polus, F., Aigner, B., Lee, D. M., Bodenlenz, M., Sinner, F., Pieber, T. R. and Patel, D. D. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. 139(3):923-932.e8.
173. Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt ML, Pinter A, Gerdes S, Herr R, Poortinga S, Moessner R, Wilsmann-Theis D. Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* 2021 Mar;34(2):e14814. doi: 10.1111/dth.14814. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33497511.
174. Langley Rg, Guettner A, Papavassilis C, Girolomoni G, Richards H. B. Effect of secukinumab, a fully human antie interleukin-17a monoclonal antibody on C-reactive protein levels in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Result of a dose-ranging study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013. 68(4 SUPPL. 1):AB198.
175. Langley, R. G., Feldman, S. R., Nyirady, J., van de Kerkhof, P. and Papavassilis, C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2015. 26(1):23-31.
176. Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, Menter MA, Poddubnyy D, Bao W, Jehl V, Marfo K, Primates P, Shete A, Trivedi V, Mease PJ. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2021 Apr 8. doi: 10.1111/bjd.20136. Epub ahead of print.
177. Lee, E. B., Amin, M., Egeberg, A. and Wu, J. J. Drug survival of secukinumab for psoriasis in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 2019. 30(2):150-151.
178. Lee, J. E., Wang, J., Florian, J., Wang, Y. M., Kettl, D., Marcus, K. and Woitach, A. Effect of Body Weight on Risk-Benefit and Dosing Regimen Recommendation of Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Clin Pharmacol Ther.* 2019. 106(1):78-80.
179. Loos, A. M., Liu, S., Segel, C., Ollendorf, D. A., Pearson, S. D. and Linder, J. A. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018. 79(1):135-144.e7.
180. López Jiménez, P., Suárez Pérez, J., Herrera Acosta, E., Aguilera Arjona, J., Mendiola Fernández, M. V., Bosch García, R. and Herrera Ceballos, E. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. *Dermatol Ther.* 2019. 32(4):e12937.
181. Lunder, T., Zorko, M. S., Kolar, N. K., Suhodolcan, A. B., Marovt, M., Leskovec, N. K. and Marko, P. B. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019. 58(6):631-641.
182. Magnano, M., Loi, C., Patrizi, A., Sgubbi, P., Balestri, R., Rech, G., Tasin, L., Girardelli, C. R., Conti, A., Odorici, G., Campanati, A., Offidani, A. M. and Bardazzi, F. Secukinumab in multi-failure psoriatic patients: the last hope? *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(6):583-585.
183. Mahil, S. K., Ezejimofor, M. C., Exton, L. S., Manounah, L., Burden, A. D., Coates, L. C., de Brito, M., McGuire, A., Murphy, R., Owen, C. M., Parslew, R., Woolf, R. T., Yiu, Z. Z. N., Uthman, O. A., Mohd Mustapa, M. F. and Smith, C. H. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2020. 183(4):638-649.

184. Maintenance regimen of secukinumab in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the OPTIMISE study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. 81(4):AB90.
185. Makavos, G., Ikonomidis, I., Andreadou, I., Varoudi, M., Kapniari, I., Loukeri, E., Theodoropoulos, K., Pavlidis, G., Triantafyllidi, H., Thymis, J., Parissis, J., Tsoumani, M., Rafouli-Stergiou, P., Katsimbri, P. and Papadavid, E. Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis. *Can J Cardiol*. 2020. 36(1):100-111.
186. Makrygeorgou, A. Secukinumab shows reassuring low immunogenicity. *Br J Dermatol*. 2017. 176(3):573-574.
187. Malagoli, P. Secukinumab for the treatment of residual psoriasis: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2018. 29(sup1):12-13.
188. Masson Regnault, M., Castañeda-Sanabria, J., Diep Tran, M. H. T., Beylot-Barry, M., Bachelez, H., Beneton, N., Chosidow, O., Dupuy, A., Joly, P., Jullien, D., Mahé, E., Richard, M. A., Viguier, M., Tubach, F., Sbidian, E. and Paul, C. Users of biologics in clinical practice: would they be eligible for phase III clinical studies? Cohort Study in the French Psoriasis Registry PSOBIOEQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. 34(2):293-300.
189. McInnes I, Mease P. Reich K. Nash P. Andersson M. Abrams K. Pricop L. Fox T. Secukinumab demonstrates consistent safety over long-term exposure in patients with psoriatic arthritis and moderate-to-severe plaque psoriasis: updated pooled safety analyses. *Rheumatology (united kingdom)*. 2018. 57(iii):117.
190. Miyagawa H, Hara H, Araya J, Minagawa S, Numata T, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Kuwano K. Characteristics of anti-IL-17/23 biologics-induced interstitial pneumonia in patients with psoriasis. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0245284. doi: 10.1371/journal.pone.0245284. PMID: 33411857; PMCID: PMC7790374.
191. Momose, M., Asahina, A., Umezawa, Y. and Nakagawa, H. Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: A single-center experience. *J Dermatol*. 2018. 45(3):318-321.
192. Morgado-Carrasco, D., Riera-Monroig, J., Fustà-Novell, X. and Alsina Gibert, M. Response to Secukinumab after Treatment Failure with Ustekinumab in 6 Patients with Plaque Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2018. 109(6):565-567.
193. Mourad Al, Gniadecki R. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 18;7:625755. doi: 10.3389/fmed.2020.625755. PMID: 33816514; PMCID: PMC8012481.
194. Mugheddu C, Sanna S, Atzori L, Rongioletti F. Safety of secukinumab treatment in COVID-19 affected psoriatic patients. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14710. doi: 10.1111/dth.14710. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33368887; PMCID: PMC7883240.
195. Muñoz-Santos, C., Sola-Ortigosa, J. and Guilabert, A. Treatment optimization with secukinumab 150 mg for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice: a single-center open-label 52-week study. *Int J Dermatol*. 2018. 57(5):615-617.
196. Nast, A., Jacobs, A., Rosumeck, S. and Werner, R. N. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2015. 135(11):2641-2648.
197. Nct. Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients. Phase II Randomized Double Blinded Placebo Controlled, Multiple-dose Regimen Study to Assess the Rate of Histological Clearance and Effect on Molecular Pathways as Well as on Biomarkers of 12 Months Secukinumab 300 mg s.c. Treated Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. 2012.
198. Norris, D., Photiou, L., Tacey, M., Dolianitis, C., Varigos, G., Foley, P. and Baker, C. Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population. *J Dermatolog Treat*. 2017. 28(8):731-736.
199. Notario, J., Deza, G., Vilarrasa, E., Valentí, F., Muñoz, C., Mollet, J., Rocamora, V., Carrascosa, J. M., Del Alcázar, E., Alsina, M., Vidal, D., Puig, L., López-Ferrer, A., Riera, J., Gallardo, F. and Ferran, M. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *J Dermatolog Treat*. 2019. 30(5):424-429.
200. Ogawa, E., Okuyama, R., Seki, T., Kobayashi, A., Oiso, N., Muto, M., Nakagawa, H. and Kawada, A. Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan. *J Dermatol*. 2018. 45(3):314-317.
201. Ohata, C., Ohyama, B., Katayama, E. and Nakama, T. Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: A single-center experience. *J Dermatol*. 2020. 47(4):405-408.
202. Ohtsuki, M., Morita, A., Igarashi, A., Imafuku, S., Tada, Y., Fujita, H., Fujishige, A., Yamaguchi, M., Teshima, R., Tani, Y. and Nakagawa, H. Secukinumab improves psoriasis symptoms in patients with inadequate response to cyclosporine A: A prospective study to evaluate direct switch. *J Dermatol*. 2017. 44(10):1105-1111.

203. Özçelik, S., Kılıç, F. A. and Başara, R. Retrospective analysis of patients with psoriasis receiving biological therapy: Real-life data. *Dermatol Ther.* 2020.e14336.
204. Özkur E, Kıvanç Altunay İ, Oğuz Topal İ, Aytekin S, Topaloğlu Demir F, Özkök Akbulut T, Kara Polat A, Karadağ AS. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology.* 2021;237(1):22-30. doi: 10.1159/000504839. Epub 2019 Dec 19.
205. Özkur, E., Kıvanç Altunay, İ, Oğuz Topal, İ, Aytekin, S., Topaloğlu Demir, F., Özkök Akbulut, T., Kara Polat, A. and Karadağ, A. S. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology.* 2019.1-9.
206. Papini, M. and Natalini, Y. Candida infections in psoriatic patients on anti-IL17 therapy: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(sup2):3-4.
207. Papini, M., Cusano, F., Romanelli, M., Burlando, M., Stinco, G., Girolomoni, G., Peris, K., Potenza, C., Offidani, A., Bartzaghi, M., Aloisi, E. and Costanzo, A. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: results from extension phase of the SUPREME study. *Br J Dermatol.* 2019. 181(2):413-414.
208. Papp, K. A., Langley, R. G., Sigurgeirsson, B., Abe, M., Baker, D. R., Konno, P., Haemmerle, S., Thurston, H. J., Papavassilis, C. and Richards, H. B. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013. 168(2):412-21.
209. Paul, C., Reich, K., Gottlieb, A. B., Mrowietz, U., Philipp, S., Nakayama, J., Harfst, E., Guettner, A. and Papavassilis, C. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. 28(12):1670-5.
210. Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, Horváth M, Holló P. Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life (Basel).* 2021 Jun 9;11(6):535. doi: 10.3390/life11060535. PMID: 34207504; PMCID: PMC8228146.
211. Plachouri, K. M. and Georgiou, S. Challenges in the treatment of psoriasis with biologics: vaccination, history of malignancy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pediatric psoriasis. *International Journal of Dermatology.* 2019. 58(9):1008-1013.
212. Polat Ekinci A, Pehlivan G, Gökalp MO. Surveillance of psoriatic patients on biologic treatment during the COVID-19 pandemic: A single-center experience. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14700. doi: 10.1111/dth.14700. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33369063.
213. Puig, L., Augustin, M., Blauvelt, A., Gottlieb, A. B., Vender, R., Korman, N. J., Thaçi, D., Zhao, Y., Gilloteau, I., Sherif, B., Williams, N., Guana, A. and Lebwohl, M. G. Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. *J Am Acad Dermatol.* 2018. 78(4):741-748.
214. Reich K, Körber A, Mrowietz U, Sticherling M, Sieder C, Früh J, Bachhuber T. Secukinumab 2-weekly vs. 4-weekly dosing in patients with plaque-type psoriasis: results from the randomized GAIN study. *Br J Dermatol.* 2021 May;184(5):849-856. doi: 10.1111/bjd.19398. Epub 2020 Nov 18. PMID: 32652528.
215. Reich K, Papp K. A. Matheson R. T. Tu J. H. Bissonnette R. Bourcier M. Gratton D. Kunyetz R. A. Poulin Y. Rosoph L. A. Stingl G. Bauer W. M. Salter J. M. Falk T. M. Blodorn-Schlicht N. A. Hueber W. Sommer U. Schumacher M. M. Peters T. Kriehuber E. Lee D. M. Wiczorek G. A. Kolbinger F. Bleul C. C. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Experimental dermatology.* 2015. 24(7):529.
216. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, Paul C, De Cuyper D, Vanvoorden V, Madden C, Cioffi C, Peterson L, Blauvelt A. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021 Apr 23. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub ahead of print. PMID: 33891380.
217. Reich, K., Blauvelt, A., Armstrong, A., Langley, R. G., Fox, T., Huang, J., Papavassilis, C., Liang, E., Lloyd, P. and Bruin, G. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017. 176(3):752-758.
218. Reich, K., Körber, A., Mrowietz, U., Sticherling, M., Sieder, C., Früh, J. and Bachhuber, T. Secukinumab 2-weekly vs. 4-weekly dosing in patients with plaque-type psoriasis: results from the randomized GAIN study. *Br J Dermatol.* 2020. 10.1111/bjd.19398

219. Ribero, S., Licciardello, M., Quaglino, P. and Dapavo, P. Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Plaque Psoriasis and Latent Tuberculosis. *Case Rep Dermatol.* 2019. 11(Suppl 1):23-28.
220. Rich, P., Sigurgeirsson, B., Thaci, D., Ortonne, J. P., Paul, C., Schopf, R. E., Morita, A., Roseau, K., Harfst, E., Guettner, A., Machacek, M. and Papavassilis, C. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol.* 2013. 168(2):402-11.
221. Richard MA, Lacour JP, Konstantinou MP, Ruer-Mulard M, Joly P, Aractingi S, Auquier P, Pelvet B, Augustin ML, Mahé E, Chalmers RJG. Secukinumab efficacy in reducing the severity and the psychosocial impact of moderate-to-severe psoriasis as assessed by the Simplified Psoriasis Index: results from the IPSI-PSO study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar;35(3):677-684. doi: 10.1111/jdv.16893. Epub 2020 Oct 2. PMID: 32815591; PMCID: PMC7984225.
222. Rompoti, N., Katsimbri, P., Kokkalis, G., Boumpas, D., Ikonomidis, I., Theodoropoulos, K., Rigopoulos, D. and Papadavid, E. Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: A 104-week clinical study. *Dermatol Ther.* 2019. 32(5):e13006.
223. Ruiz-Villaverde R, Rodríguez Fernández-Freire L, Galán-Gutiérrez M, Armario-Hita JC, Martínez-Pilar L. Secukinumab: Drug Survival in Clinical Practice Settings. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Apr;112(4):361-364. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.018. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129781.
224. Ruiz-Villaverde, R., Rodríguez Fernández-Freire, L., Galán-Gutiérrez, M., Armario-Hita, J. C. and Martínez-Pilar, L. Secukinumab: Drug Survival in Clinical Practice Settings. *Actas Dermosifiliogr.* 2020. 10.1016/j.ad.2019.05.018
225. Ruiz-Villaverde, R., Rodríguez-Fernandez-Freire, L., Galán-Gutierrez, M., Armario, Hita J. C. and Martínez-Pilar, L. Drug survival, discontinuation rates, and safety profile of secukinumab in real-world patients: a 152-week, multicenter, retrospective study. *Int J Dermatol.* 2020. 59(5):633-639.
226. Rungapiromnan W, Warren R, Yiu Z, Griffiths C. E. M. Ashcroft D. M. Impact of biological therapies on risk of major adverse cardiac events in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of dermatology.* 2016. 175(42).
227. Ryoo, J. Y., Yang, H. J., Ji, E. and Yoo, B. K. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2016. 50(5):341-51.
228. Sacchelli, L., Patrizi, A., Loi, C. and Bardazzi, F. Combination therapy of apremilast and secukinumab in patients with moderate-to-severe, recalcitrant plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019. 44(7):e243-e244.
229. Saunte, D. M., Mrowietz, U., Puig, L. and Zachariae, C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017. 177(1):47-62.
230. Sawyer, L. M., Cornic, L., Levin, LÅ, Gibbons, C., Møller, A. H. and Jemec, G. B. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(2):355-366.
231. Sawyer, L. M., Malottki, K., Sabry-Grant, C., Yasmeen, N., Wright, E., Sohrt, A., Borg, E. and Warren, R. B. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One.* 2019. 14(8):e0220868.
232. Sawyer, L., Fotheringham, I., Wright, E., Yasmeen, N., Gibbons, C. and Holmen Møller, A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(6):557-568.
233. Sbidian E, Chaimani A, Garcia Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub4.
234. Sbidian, E., Chaimani, A., Afach, S., Doney, L., Dressler, C., Hua, C., Mazaud, C., Phan, C., Hughes, C., Riddle, D., Naldi, L., Garcia-Doval, I. and Le Cleach, L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. 1(1):Cd011535.
235. Sbidian, E., Chaimani, A., Garcia-Doval, I., Do, G., Hua, C., Mazaud, C., Droitcourt, C., Hughes, C., Ingram, J. R., Naldi, L., Chosidow, O. and Le Cleach, L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. 12(12):Cd011535.
236. Schwarz, P. E. H., Pinter, A., Melzer, N., Barteczek, P. and Reinhardt, M. ERAPSO: Revealing the High Burden of Obesity in German Psoriasis Patients. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019. 9(3):579-587.

237. Schwensen, J. F., Clemmensen, A., Sand, C., Gniadecki, R., Skov, L., Zachariae, C., Iversen, L., Rasmussen, M. and Thomsen, S. F. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* 2017. 30(6):10.1111/dth.12550
238. Sears, A. V., Szelumper, C., Liu, K. W., Smith, C. H., Barker, Jnwn and Pink, A. E. Clinical outcomes in patients on secukinumab (Cosentyx®) within a specialist psoriasis clinic: a single centre, retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(2):e89-e91.
239. Shalom, G., Cohen, A. D., Feldhamer, I., Comaneshter, D., Freud, T. and Pavlovsky, L. Drug survival in patients with psoriasis is associated with the availability of biologic medications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(7):1524-1528.
240. Shu, D., Zhang, Z., Zhou, E. Y., Ma, X. and Zhao, Y. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study. *Dermatol Ther.* 2020.e14512.
241. Sigurgeirsson B, Schäkel K, Hong CH, Effendy I, Placek W, Rich P, Keefe D, Bruin G, Charef P, Fu R, Hampele I, Patekar M. Efficacy, tolerability, patient usability, and satisfaction with a 2 mL pre-filled syringe containing secukinumab 300 mg in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled ALLURE study. *J Dermatolog Treat.* 2021 Apr 26:1-9. doi: 10.1080/09546634.2021.1902925. Epub ahead of print. PMID: 33896356.
242. Sigurgeirsson, B., Kircik, L., Nemoto, O., Mikazans, I., Haemmerle, S., Thurston, H. J., Papavassilis, C. and Richards, H. B. Secukinumab improves the signs and symptoms of moderate-to-severe plaque psoriasis in subjects with involvement of hands and/or feet: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 dose-ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. 28(8):1127-9.
243. Soenen, R., Meulewaeter, E., Grine, L., Van den Berghe, N., Brouwers, E., Speeckaert, R., Lanssens, S., Temmerman, L., Lambert, J. and Gils, A. Defining a Minimal Effective Serum Trough Concentration of Secukinumab in Psoriasis: A Step toward Personalized Therapy. *J Invest Dermatol.* 2019. 139(10):2232-2235.e1.
244. Sondermann, W., Herz, S., Sody, E. and Körber, A. Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology.* 2019. 17(10):1029-1037.
245. Sotiriou, E., Tsentemidou, A., Vakirlis, E., Sideris, N. and Ioannides, D. Secukinumab survival and long-term efficacy in patients with plaque psoriasis: real-life data from a tertiary hospital in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(2):e82-e84.
246. Srinivas, C., Odsbu, I. and Linder, M. Risk of common infections among individuals with psoriasis in Sweden: A nationwide cohort study comparing secukinumab to ustekinumab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020. 29(12):1562-1569.
247. Stander S, Steinke S, Augustin M, Metze D, Loser K, Baeumer D, Sieder C, Luger T. Quality of Life in Psoriasis Vulgaris: use of the ItchyQoL Question-naire in a Secukinumab Phase III Trial in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Acta dermatovenereologica.* 2019. 99(12):1085.
248. Strober B, Gottlieb A. B. Sherif B. Mollon P. Gilloteau I. McLeod L. Fox T. Mordin M. Gnanasakthy A. Papavassilis C. Lebwohl M. G. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017. 76(4):655.
249. Strober, B., Zhao, Y., Tran, M. H., Gnanasakthy, A., Nyirady, J., Papavassilis, C., Nelson, L. M., McLeod, L. D., Mordin, M., Gottlieb, A. B., Elewski, B. E. and Lebwohl, M. Psychometric validation of the Psoriasis Symptom Diary using Phase III study data from patients with chronic plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016. 55(3):e147-55.
250. Tada, Y., Watanabe, R., Noma, H., Kanai, Y., Nomura, T. and Kaneko, K. Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2020. 99(1):53-61.
251. Takahashi, H., Satoh, K., Takagi, A. and Iizuka, H. Economic burden of psoriatic patients in Japan: Analysis from a single outpatient clinic. *J Dermatol.* 2017. 44(9):1024-1026.
252. Takamura, S., Takahashi, A., Inoue, Y. and Teraki, Y. Effects of tumor necrosis factor- α , interleukin-23 and interleukin-17A inhibitors on bodyweight and body mass index in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2018. 45(9):1130-1134.
253. Talamonti M, Malara G, Natalini Y, Bardazzi F, Conti A, Chiricozzi A, Mugheddu C, Gisondi P, Piaserico S, Pagnanelli G, Amerio P, Potenza C, Cantoresi F, Fagnoli MC, Balato A, Loconsole F, Offidani A, Bonifati C, Prignano F, Bartezaghi M, Rausa A, Aloisi E, Orsenigo R, Costanzo A; the SUPREME Study Group. Secukinumab Improves Patient Perception of

- Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study. *Acta Derm Venereol.* 2021 Mar 31;101(3):adv00422. doi: 10.2340/00015555-3712. PMID: 33269404.
254. Tausend, W., Downing, C. and Tying, S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg.* 2014. 18(3):156-69.
255. Thomas, L. W., Lee, E. B. and Wu, J. J. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2019. 30(2):110-116.
256. Tiberio, R., Graziola, F., Miglino, B., Veronese, F., Annali, G. and Savoia, P. Secukinumab for Psoriasis in Obese Patients: Minireview and Clinical Experience. *Case Rep Dermatol.* 2019. 11(Suppl 1):29-36.
257. Tierney, E., Kirthi, S., Hackett, C., Lynch, M., Ahmad, K. and Ramsay, B. The hidden workload of managing chronic inflammatory cutaneous diseases. *British Journal of Dermatology.* 2019. 181(57).
258. Topaloğlu Demir, F., Özkök Akbulut, T., Kıvanç Altunay, İ., Aytekin, S., Oğuz Topal, İ., Kara Polat, A., Özkur, E. and Karadağ, A. S. Evaluation of the adverse effects of biological agents used in the treatment of psoriasis: A multicenter retrospective cohort study. *Dermatol Ther.* 2020.e14216.
259. Torres T, Barcelos A, Filipe P, Fonseca JE. A Systematic Review With Network Meta-Analysis of the Available Biologic Therapies for Psoriatic Disease Domains. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 15;7:618163. doi: 10.3389/fmed.2020.618163. PMID: 33521024; PMCID: PMC7843938.
260. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, Gisondi P, Daudén E, Conrad C, Mendes-Bastos P, Ferreira P, Leite L, Lu JD, Valerio J, Bruni M, Messina F, Nidegger A, Llamas-Velasco M, Del Alcazar E, Mufti A, White K, Caldarola G, Teixeira L, Romanelli P, Desai K, Gkalpakiotis S, Romanelli M, Yeung J, Nogueira M, Chiricozzi A. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jul;22(4):567-579. doi: 10.1007/s40257-021-00598-4. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33786754.
261. Torres, T., Balato, A., Conrad, C., Conti, A., Dapavo, P., Ferreira, P., Gaiani, F., Leite, L., Malagoli, P., Mendes-Bastos, P., Megna, M., Messina, F., Nidegger, A., Odorici, G., Piaserico, S., Prignano, F., Ribero, S., Ricceri, F., Tonini, A., Valério, J. and Chiricozzi, A. Secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019. 81(1):273-275.
262. Tsai T, Blauvelt A, Karpov A, Huang J, Cooper S, Fox T. Evaluation of infections with secukinumab in a pooled analysis of 10 clinical studies of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of investigative dermatology.* 2014. 134(S33).
263. Tsentemidou, A., Sotiriou, E., Vakirlis, E., Sideris, N., Papadimitriou, I., Lazaridou, E. and Ioannides, D. Real-life efficacy and safety of secukinumab: results from a tertiary hospital in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(2):e50-e51.
264. Van De Kerkhof P, Strober B, Karpov A, Huang J, Cooper S, Fox T. Evaluation of malignancy risk with secukinumab treatment in a pooled analysis of 10 clinical studies of moderate-to-severe plaque psoriasis up to 52 weeks. *Journal of investigative dermatology.* 2014. 134(S33).
265. van de Kerkhof, P. C., Griffiths, C. E., Reich, K., Leonardi, C. L., Blauvelt, A., Tsai, T. F., Gong, Y., Huang, J., Papavassilis, C. and Fox, T. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016. 75(1):83-98.e4.
266. van den Berg, W. B. and McInnes, I. B. Th17 cells and IL-17 a—focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013. 43(2):158-70.
267. van den Reek, Jmpa, van Vugt, L. J., van Doorn, M. B. A., van der Kraaij, G. E., de Kort, W. J. A., Lucker, G. P. H., Horvath, B., Njoo, M. D., Bovenschen, H. J., Ossenkoppele, P. M., De Bruin-Weller, M. S., de Groot, M., Mommers, R., Prevoo, Rlma, van de Kerkhof, P. C. M., Spuls, P. I., Kievit, W. and de Jong, Emgj. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2018. 98(7):648-654.
268. van der Schoot, L. S., van den Reek, Jmpa, Groenewoud, J. M. M., Otero, M. E., Njoo, M. D., Ossenkoppele, P. M., Mommers, J. M., Koetsier, M. I. A., Berends, M. A. M., Arnold, W. P., Peters, B., Andriessen, M. P. M., Den Hengst, C. W., Kuijpers, A. L. A. and de Jong, Emgj. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33(10):1913-1920.
269. van Vugt, L. J., van den Reek, Jmpa, Meulewaeter, E., Hakobjan, M., Heddes, N., Traks, T., Kingo, K., Galluzzo, M., Talamonti, M., Lambert, J., Coenen, M. J. H. and de Jong, Emgj. Response to IL-17A inhibitors secukinumab and

- ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the IL-17A gene: results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(1):112-118.
270. Vender R, Leonardi C, Puig L, Ziv M, Zhao Y, Gilloteau I, McLeod L, Nyirady J, Guana A. Secukinumab provides greater cumulative 52-week skin clearance and quality of life benefit in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis than ustekinumab: an area under the curve analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017. 76(6):AB231.
271. Venturini, M., Zanca, A., Venturuzzo, A., Filippini, M., Frassi, M., Tincani, A. and Calzavara-Pinton, P. G. Secukinumab for patients with plaque psoriasis affected by multiple sclerosis: a mini-review with a representative case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. 34(2):e110-e112.
272. Verstockt, B., Deleenheer, B., Van Assche, G., Vermeire, S. and Ferrante, M. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2017. 16(7):809-821.
273. Viapiana, O. and Fracassi, E. Treatment with secukinumab in multi-comorbid patients with psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(sup2):9-11. Wan, M. T. and Takeshita, J. Guselkumab vs. secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2020. 10.1111/bjd.19216.
274. von Stebut, E., Reich, K., Thaçi, D., Koenig, W., Pinter, A., Körber, A., Rassaf, T., Waisman, A., Mani, V., Yates, D., Frueh, J., Sieder, C., Melzer, N., Mehta, N. N. and Gori, T. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* 2019. 139(5):1054-1062.
275. Wan MT, Takeshita J. Guselkumab vs. secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2021 Feb;184(2):259-260. doi: 10.1111/bjd.19216. Epub 2020 Jul 1.
276. Wang, H. N. and Huang, Y. H. Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020. 11(2040622320944777).
277. Wang, T. S. and Tsai, T. F. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy.* 2019. 11(6):531-541.
278. Ward N, Guettner A, Sands B, Cooper S. Secukinumab safety and tolerability in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: A pooled subgroup analysis of 10 clinical studies evaluating exacerbation of Crohn's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014. 70(5 SUPPL. 1):AB188.
279. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021 Jan;184(1):50-59. doi: 10.1111/bjd.19341. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32594522; PMCID: PMC7983954.
280. Warren, R. B., Barker, Jnwb, Finlay, A. Y., Burden, A. D., Kirby, B., Armendariz, Y., Williams, R., Hatchard, C., Khare, S. and Griffiths, C. E. M. Secukinumab for patients failing previous tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: results of a randomized open-label study (SIGNATURE). *Br J Dermatol.* 2020. 183(1):60-70.
281. Warren, R. B., Brnabic, A., Saure, D., Langley, R. G., See, K., Wu, J. J., Schacht, A., Mallbris, L. and Nast, A. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab vs. secukinumab. *Br J Dermatol.* 2018. 178(5):1064-1071.
282. Warren, R. B., Gooderham, M., Burge, R., Zhu, B., Amato, D., Liu, K. H., Shrom, D., Guo, J., Brnabic, A. and Blauvelt, A. Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020. 82(5):1138-1149.
283. Whitlock, S. M., Enos, C. W., Armstrong, A. W., Gottlieb, A., Langley, R. G., Lebwohl, M., Merola, J. F., Ryan, C., Siegel, M. P., Weinberg, J. M., Wu, J. J. and Van Voorhees, A. S. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2018. 78(2):383-394.
284. Wong, I. T., Shojania, K., Dutz, J. and Tsao, N. W. Clinical and economic review of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016. 16(2):153-66.
285. Wright E, Yasmeeen N, Malottki K, Sawyer LM, Borg E, Schwenke C, Warren RB. Assessing the Quality and Coherence of Network Meta-Analyses of Biologics in Plaque Psoriasis: What Does All This Evidence Synthesis Tell Us? *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Feb;11(1):181-220. doi: 10.1007/s13555-020-00463-y. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33351178; PMCID: PMC7858721.
286. Wright, S., Alloo, A., Strunk, A. and Garg, A. Real-world risk of new-onset inflammatory bowel disease among patients with psoriasis exposed to interleukin 17 inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2020. 83(2):382-387.

287. Wu, C. Y., Chiu, H. Y. and Tsai, T. F. The seroconversion rate of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal antibodies. *PLoS One*. 2019. 14(12):e0225112.
288. Xiong, H. Z., Gu, J. Y., He, Z. G., Chen, W. J., Zhang, X., Wang, J. Y. and Shi, Y. L. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015. 8(3):3156-72.
289. Xue, W., Saharia, P., Gray, E., Khoudigian-Sinani, S., Gaudet, V., Barbeau, M. and Papp, K. Efficacy of Brodalumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Network Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg*. 2020. 24(6):561-572.
290. Yasuda M, Morimoto N, Inoue Y, Ishikawa O, Motegi SI. Clinical course and background of eight patients who discontinued secukinumab after achieving a score of 0 on the psoriasis area and severity index. *J Dermatol*. 2021 May 18. doi: 10.1111/1346-8138.15948. Epub ahead of print.
291. Yeh, N. L., Hsu, C. Y., Tsai, T. F. and Chiu, H. Y. Gut Microbiome in Psoriasis is Perturbed Differently During Secukinumab and Ustekinumab Therapy and Associated with Response to Treatment. *Clin Drug Investig*. 2019. 39(12):1195-1203.
292. Yıldırım, F. E. and Hapa, F. A. Clinical efficacy and safety of secukinumab for psoriasis in a real-world setting in Turkey. *J Dermatolog Treat*. 2020.1-7.
293. Yiu, Z. Z. and Warren, R. B. Efficacy and safety of emerging immunotherapies in psoriasis. *Immunotherapy*. 2015. 7(2):119-33.
294. Yiu, Z. Z. N., Mason, K. J., Hampton, P. J., Reynolds, N. J., Smith, C. H., Lunt, M., Griffiths, C. E. M. and Warren, R. B. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020. 183(2):294-302.
295. Yiu, Z., Exton, L., Jabbar-Lopez, Z., Mohd Mustapa, M. F., Samarasekera, E., Burden, D., Murphy, R., Owen, C. M., Parslew, R., Venning, V., Ashcroft, D. M., Griffiths, C. E. M., Smith, C. and Warren, R. Risk of serious infections in patients with psoriasis on biological therapies: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2016. 175(12-13).
296. Yosipovitch, G., Soung, J., Weiss, J., Muscianisi, E., Meng, X., Gilloteau, I. and Elewski, B. E. Secukinumab Provides Rapid Relief From Itching and Pain in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Patient Symptom Diary Data from Two Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*. 2019. 99(9):820-821.
297. Zeng, J. X., Luo, Q., Wen, J., Tian, X., Zhou, X., Li, W., Tang, Y. P., Zhang, S. Q., Liu, W. Y., Zhu, H. L. and Zhang, X. B. Real-world investigation of the efficacy and safety of secukinumab for psoriasis treatment in a Chinese population. *Chin Med J (Engl)*. 2020. 10.1097/cm9.0000000000001179.
298. Zhang, L., Yang, H., Chen, Q. and Zhao, J. Adverse drug events observed with 150 mg versus 300 mg secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(2):e14042.
299. Zhao Y, Cai L, Liu XY, Zhang H, Zhang JZ. Efficacy and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-life cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2021 May 4;134(11):1324-1328. doi: 10.1097/CM9.0000000000001510. PMID: 33950871; PMCID: PMC8183798. (adult)
300. Zidane, M., Dressler, C., Gaskins, M. and Nast, A. Decision-Analytic Modeling for Time-Effectiveness of the Sequence of Induction Treatments for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2019. 155(12):1380-9.
- Nieadekwatny język publikacji**
301. Fan, X. D., Xia, X., Zhang, C. Y., Kong, W. Q., Zhou, C. Y. and Du, B. [A systematic review of anti-interleukin-17 antibody in the treatment of plaque psoriasis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2017. 37(9):1274-1279.
302. Ordenes-Cavieres, G. and Andino-Navarrete, R. Secukinumab for plaque psoriasis. *Medwave*. 2018. 18(7):e7364.
303. Ruiz-Villaverde, R., Rodriguez-Fernandez-Freire, L., Galán-Gutierrez, M. and Martinez-Pilar, L. Efficacy of secukinumab in psoriasis and psoriatic arthritis: A retrospective multicentre study. *Med Clin (Barc)*. 2020. 154(9):370-371.
- Nieadekwatny cel badania**
304. Han, A., Sirlin, C., Boehringer, A. S., Batakis, D. N., Schwimmer, J. B. and Tom, W. L. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic dysfunction in children with psoriasis. *Pediatric Dermatology*. 2018. 35(5):715.

305. Kurita, M., Kikuchi, S., Umezawa, Y., Asahina, A., Nakagawa, H. and Yanaba, K. Serum KL-6 levels in Japanese patients with psoriasis treated with secukinumab. *J Dermatol.* 2019. 46(4):e115-e116.
306. Zozaya, N., Martínez-Galdeano, L., Alcalá, B., Armario-Hita, J. C., Carmona, C., Carrascosa, J. M., Herranz, P., Lamas, M. J., Traperro-Bertran, M. and Hidalgo-Vega, Á. Determining the Value of Two Biologic Drugs for Chronic Inflammatory Skin Diseases: Results of a Multi-Criteria Decision Analysis. *BioDrugs.* 2018. 32(3):281-291.
307. Kromer, C., Celis, D., Sonntag, D. and Peitsch, W. K. Biologicals and small molecules in psoriasis: A systematic review of economic evaluations. *PLoS One.* 2018. 13(1):e0189765.

Nieadekwatny typ badania/publikacji (np. analizy post-hoc, case-series/case-report, abstrakty, listy, komentarze etc.)

308. Kaszuba, A., Papanastasiou, P., Keefe, D., Patekar, M., Zhang, L., Wraith, L. A. and Tsianakas, D. A. 14190 Treatment with secukinumab of severe plaque psoriasis in pediatric patients: study design and baseline characteristics of a double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020. 83(6):AB133.
309. Lee, E. B., Reynolds, K. A., Pithadia, D. J. and Wu, J. J. Drug survival of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018. 179(1):222.
310. Reich, K., Dauden, E., Uhlmann, L., Keefe, D., Kasperek, T., Frueh, J., Vandemeulebroecke, M. and Demansee, D. 16317 Characterization of patient clusters based on response to treatment with secukinumab: a “pattern recognition” analysis of pooled phase 3 data. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020. 83(6):AB60-.
311. Sánchez Martín M, Amores Hernández I, Argumánez García D, Silva Hernández M, De Lucas Laguna R, Aracil Santos FJ, López López R, de Ceano-Vivas La Calle M. Staphylococcal toxic shock syndrome in a child with interleukin-17 inhibitor treatment for psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Sep;37(5):952-954. doi: 10.1111/pde.14228. Epub 2020 Jun 13.
312. Wells, L. E., Evans, T., Hilton, R., Wine Lee, L. and Ruth, N. Use of secukinumab in a pediatric patient leads to significant improvement in nail psoriasis and psoriatic arthritis. *Pediatr Dermatol.* 2019. 36(3):384-385.
313. Welzel T, C. Winskill, N. Zhang, A. Woerner, M. Pfister. Analysis of published randomized controlled trials in pediatric patients with rheumatic inflammatory diseases treated with biologics *Pediatric Rheumatology* 2020 18 :SUPPL 2.
314. Zyryanov S, Belousov D. Cheberda A. Pharmacoeconomic evaluation of pharmacological treatment options for patients with moderately-sever and sever psoriasis with base therapy resistance. *Value in health.* 2018. 21(S428).

Opracowanie poglądowe/wtórne/wytyczne kliniczne/przeglądy niesystematyczne/przeglądy systematyczne (brak wyników dla SEK w analizowanej populacji)

316. Chiricozzi, A. Secukinumab in the therapy of psoriasis and psoriatic arthritis: a safe choice in clinical practice. *J Dermatolog Treat.* 2018. 29(sup2):1-2.
317. Elewski BE, Puig L, Margaret Mordin M et al., Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater healthrelated quality-of-life improvements than those with PASI 75–89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab, *Journal of Dermatological Treatment*, 2017, 28:6, 492-499.
318. Ellis AG, Flohr C, Drucker AM. Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal: Original Articles: Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1646-54. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD011535. *Br J Dermatol.* 2019 Feb;180(2):282-288.
319. Galluzzo M, Talamonti M, Manfreda V, Silvaggio D, Tartaglia C, Roberto D, Campione E, Bianchi L. Impact of secukinumab on patient-reported outcomes in moderate to severe plaque psoriasis: a review of clinical studies. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Feb;21(2):191-200. doi: 10.1080/14712598.2021.1849131. Epub 2021 Jan 7.
320. Galluzzo, M., Tofani, L., Bianchi, L. and Talamonti, M. Status of a real-life cohort of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with secukinumab and considerations on the use of biological agents in the Covid-19 era. *Expert Opin Biol Ther.* 2020. 20(8):829-830.
321. Haulrig MB, Zachariae C, Skov L. Off-Label Treatments for Pediatric Psoriasis: Lessons for the Clinic. *Psoriasis (Auckl).* 2021;11:1-20; <https://doi.org/10.2147/PTT.S268462>

322. Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z. N., Ward, V., Exton, L. S., Mohd Mustapa, M. F., Samarasekera, E., Burden, A. D., Murphy, R., Owen, C. M., Parslew, R., Venning, V., Warren, R. B. and Smith, C. H. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2017. 137(8):1646-1654.
323. Karpińska-Mirecka A, Bartosińska J, Krasowska D. The effects of selected biologics and a small molecule on Health-Related Quality of Life in adult plaque psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Dec 3;15(12):e0241604. doi: 10.1371/journal.pone.0241604.
324. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient - Focus on special populations and chronic infections, *J Am Acad Dermatol* 2019;80:43-53.
325. Kolbinger F, Di Padova F, Deodhar A, Hawkes JE, Huppertz C, Kuiper T, McInnes IB, Ritchlin CT, Rosmarin D, Schett G, Carballido JM, Häusermann P, Calonder C, Vogel B, Rondeau JM, Bruin G. Secukinumab for the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: Physical and pharmacological properties underlie the observed clinical efficacy and safety. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun 22:107925. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107925. Epub ahead of print.
326. Liu N, Su D, Liu K, Liu B, Wang S, Zhang X. The effects of IL-17/IL-17R inhibitors on atherosclerosis in psoriasis and psoriatic arthritis: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 12;100(6):e24549. doi: 10.1097/MD.00000000000024549. PMID: 33578549; PMCID: PMC7886472.
327. López-Ferrer, A., Vilarrasa, E. and Puig, L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015. 11(11):1177-88.
328. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mätkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M, Sikora M, Strömer K, Sundnes O, Trigos D, Van Der Kraaij G, Yawalkar N, Dressler C. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Feb;35(2):281-317. doi: 10.1111/jdv.16926.
329. Radi G, Campanati A, Diotallevi F, Bianchelli T, Offidani A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Psoriasis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2021;22(1):7-31. doi: 10.2174/1389201021666200629150231.
330. Rajagopalan, M. and Mital, A. Biologics use in Indian psoriasis patients. *Indian Dermatol Online J.* 2016. 7(6):489-497.
331. Reich, K. A new treatment option for paediatric psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2020. 183(4):606-607.
332. Smith CH, Mahil SK, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, McGuire A, Murphy R, Owen CM, Parslew R, Uthman OA, Woolf RT, Manounah L, Ezejimofor MC, Exton LS, Mohd Mustapa MF. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis-Correction. *J Invest Dermatol.* 2021 Jan;141(1):177-181. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.048.
333. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, MacMahon E, Mahil SK, McGuire A, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Uthman OA, Woolf RT, Manounah L, Ezejimofor MC, Exton LS, Mohd Mustapa MF; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):628-637. doi: 10.1111/bjd.19039.
334. Tsai, T. F. Secukinumab in patients with psoriasis who have responded inadequately to tumour necrosis factor inhibitor treatment. *Br J Dermatol.* 2020. 183(1):7-8.
335. Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, Pfister M. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology - what we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Mar 25;19(1):46. doi: 10.1186/s12969-021-00514-4. PMID: 33766063; PMCID: PMC7995584.
336. Xie X, Wang Y, Yao S, Xia Y, Luo H, Li L, Lu C. Biologics recommendations for patients with psoriasis: a critical appraisal of clinical practice guidelines for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2021 Apr 13:1-36. doi: 10.1080/09546634.2021.1914306. Epub ahead of print.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	18
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)	19
.....	23
.....	23
.....	23
.....	24
Tabela 7. Przegląd systematyczny –	31
.....	35
.....	36
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania SEK vs	42
.....	45
.....	48
.....	55
.....	60
.....	68
.....	72
.....	73
.....	76
.....	77
.....	80
.....	82
.....	83
Tabela 23. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych [^] oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cosentyx® do obrotu w oparciu o ChPL [55]	88
Tabela 24. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx® [56]*	90
Tabela 25. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [53]	92
.....	94
.....	101
.....	102
.....	103
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab	124

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab	124
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) – sekukinumab	125
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – sekukinumab	126
	126
	127
	128
	130
Tabela 38. Charakterystyka badania	133
	139
	144
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”: Bodemer 2021 [26]	149
Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Paller 2008 zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	149
	150
	151
Tabela 45. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]	152
Tabela 46. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	155
Tabela 47. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2	155
	159
	162
	165
	171
	177
	178
	178
	179

15. SPIS WYKRESÓW

	39
	39
	49
	50
	52
	53
	53
Wykres 8. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (sekukinumab)	131
	132
	157
	158