

# **Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego za- palenia stawów kręgosłupa**

Analiza kliniczna

---



Warszawa  
październik 2016

**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja i kontrola poprawności danych, przygotowanie i edycja dokumentu
- [REDACTED] wyszukiwanie informacji, ekstrakcja i kontrola poprawności danych, krytyczna ocena badań
- [REDACTED] aktualizacja wyszukiwania badań klinicznych
- [REDACTED] kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Oceny dokonano w porównaniu z obecnie refundowanymi lekami – inhibitorami TNF-alfa (tj. adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem) oraz placebo.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych oraz wtórnych w bazach danych medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano z wykorzystaniem skali Cochrane, a jakość badań wtórnych przy pomocy skali AMSTAR. Syntezę ilościową wyekstrahowanych danych wykonano z użyciem oprogramowania RevMan 5.2.7. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

### Wyniki

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu vs placebo – MEASURE 2 (opisane w 2 publikacjach pełnotekstowych oraz 8 abstraktach konferencyjnych). Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z aktywnymi komparatorami, konieczne było wykonanie przeglądu badań dotyczących porównań tychże komparatorów z placebo, aby umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach tego przeglądu odnaleziono 17 badań klinicznych (opisanych w 58 publikacjach), w których określano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (5 badań), etanerceptu (6 badań), golimumabu (3 badania) i infliksymabu (3 badania) vs placebo. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia oraz cztery raporty HTA.

Badanie MEASURE 2 cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego według kryteriów Cochrane. W przypadku badań dotyczących komparatorów ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono przede wszystkim na niskie bądź niejasne.

Głównym kryterium włączenia pacjentów do wszystkich badań pierwotnych było rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.

Jako główną różnicę między badaniem dotyczącym sekukinumabu a pozostałymi badaniami należy wymienić możliwość wcześniejszego stosowania leków biologicznych (w szczególności inhibitorów TNF-alfa). W przypadku badania dotyczącego przedmiotowego produktu leczniczego dozwolone było włączanie chorych po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem jednego inhibitora TNF-alfa, a w badaniach dotyczących komparatorów nie uwzględniano takich pacjentów. Ostatecznie w badaniu MEASURE 2 ok. 40% pacjentów doświadczyło wcześniejszego niepowodzenia terapią jednym z tych leków. Oznacza to, że wykonanie analizy porównawczej sekukinumabu (w całkowitej populacji) z komparatorami jest podejściem konserwatywnym, ponieważ można spodziewać się gorszego efektu terapeutycznego kolejnej linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Z tego powodu przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie sekukinumabu w podgrupie pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa, z komparatorami, a także przedstawiono wyniki vs placebo w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszą terapią inhibitorami TNF-alfa.

W większości włączonych badań, w tym dla przedmiotowego produktu leczniczego, pierwszorzędowym punktem końcowym był ASAS20 oceniany w kilkunastotygodniowym horyzoncie czasowym. Jako drugorzędowe punkty końcowe najczęściej raportowano m.in.: ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, BASDAI50, BASFI, jakość życia.

Jako istotną różnicę między badaniami należy wymienić czas trwania fazy badania kontrolowanej placebo, w której możliwe jest przeprowadzenie porównania leku vs placebo. Z tego powodu podczas wykonywania metaanalizy wyników z poszczególnych badań dotyczących komparatorów konieczne było rozpatrywanie krótszego i dłuższego horyzontu czasowego.

Poniżej przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności sekukinumabu vs placebo w 16. tygodniu:

- ASAS20:
  - OR=3,97, 95% CI=(1,98; 7,93), **p=0,0001**;
  - RD=32,73 p.p., 95% CI=(17,49; 47,97), **p<0,0001**;
- ASAS40:
  - OR=4,66, 95% CI=(1,94; 11,21), **p=0,0006**;
  - RD=25,30 p.p., 95% CI=(12,14; 38,46), **p=0,0002**;
- BASDAI50:
  - OR=3,63, 95% CI=(1,49; 8,83), **p=0,0045**;
  - RD=19,74 p.p., 95% CI= 6,97; 32,52], **p=0,0025**;
- Ocena aktywności choroby – BASDAI:
  - MD=-1,34, 95% CI=(-2,03; -0,65], **p=0,0002**;
- Ocena aktywności choroby – ASDAS:
  - MD=-0,89, 95% CI=(-1,33; -0,45], **p=0,0001**;
- Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS:
  - MD=4,14, 95% CI=(1,96; 6,32], **p=0,0003**;
- Ocena jakości życia według skali ASQoL:
  - MD=-2,63, 95% CI=(-4,10; -1,16], **p=0,0006**;

Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na to, czy pacjenci stosowali uprzednio inhibitory TNF-alfa i doświadczyli niedostatecznej odpowiedzi (populacja *IR*), czy nie stosowali tych leków (populacja *naïve*). Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki vs placebo:

Populacja *naïve*:

- ASAS20:
  - OR=4,74, 95% CI=(1,94; 11,61], **p=0,0006**;
  - RD=37,07 p.p., 95% CI=(17,77; 56,37], **p=0,0002**;
- ASAS40:
  - OR=3,52, 95% CI=(1,33; 9,27], **p=0,0110**;
  - RD=25,40 p.p., 95% CI=(6,99; 43,82], **p=0,0068**;
- BASDAI:
  - MD=-1,41, 95% CI=(-2,24; -0,58], **p=0,013**;
- Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS:
  - MD=4,50, 95% CI=(1,73; 7,27, **p=0,0021**;
- Ocena jakości życia według skali ASQoL:
  - MD=-3,08, 95% CI=(-5,02; -1,14], **p=0,0025**.



#### Populacja IR:

- ASAS20:
  - OR=3,14, 95% CI=(1,02; 9,71), p=**0,0466**;
  - RD=37,07 p.p., 95% CI=(17,77; 56,37), p=**0,0362**;
- ASAS40:
  - OR=20,58, 95% CI=(1,11; 380,16), p=**0,0421**;
  - RD=25,00 p.p., 95% CI=(8,42; 41,58), p=**0,0031**;
- Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS:
  - MD=4,15, 95% CI=(0,82; 7,48), p=**0,0184**.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z aktywnymi komparatorami, tj. adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator – placebo.

Przeprowadzono w sumie 198 porównań pośrednich (cztery komparatory, dwa horyzonty czasowe, różne miary efektu). W zakresie prawie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami – wyniki porównania były nieistotne statystycznie. W szczególności nie było różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – odpowiedź ASAS20, zarówno w populacji mieszanej z badania MEASURE 2, jak i w populacji *naïve*. Dodatkowo, w populacji *naïve* wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić brak różnic między sekukinumabem a placebo. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej. Dodatkowo, przeprowadzono w sumie 117 porównań pośrednich z komparatorami aktywnymi w ramach analizy bezpieczeństwa. W zakresie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami – wyniki porównania były nieistotne statystycznie. Należy przy tym podkreślić, że o ile w przypadku porównania sekukinumabu z placebo wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie, o tyle w przypadku komparatorów dla kilku punktów wyniki wskazywały na korzyść placebo.

#### Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- sekukinumab jest bardziej skuteczny od placebo w leczeniu ZZSK, wśród pacjentów zarówno bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia konwencjonalną terapią, jak i po niepowodzeniu terapii z użyciem inhibitora TNF-alfa;
- nie wykazano znacznych różnic między sekukinumabem a inhibitorami TNF-alfa na podstawie porównania pośredniego w zakresie skuteczności;
- nie odnotowano różnic między sekukinumabem a placebo w zakresie bezpieczeństwa;
- na podstawie porównania pośredniego nie stwierdzono różnic między rozważaną interwencją a komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

Szczególnie istotne wydaje się przedstawienie danych w podgrupach *naïve* i IR, ponieważ pokazuje, że sekukinumab jest skuteczny jako lek I rzutu wśród pacjentów z niepowodzeniem leczenia konwencjonalną terapią, jak również jako lek II rzutu, po niepowodzeniu inhibitora TNF-alfa. W przypadku komparatorów brakuje badań, ukazujących ich skuteczność wśród chorych z niepowodzeniem terapii innym inhibitorem TNF-alfa. Tym samym, sekukinumab jest lekiem, który w świetle dostępnych dowodów może być skutecznie stosowany wśród pacjentów po niepowodzeniu inhibitora TNF-alfa.

Reasumując, wprawdzie inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu ZZSK, to wciąż pewna część pacjentów nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie lub ją traci w trakcie terapii, przez co może zostać wykluczona z programu lekowego. Wprowadzenie dodatkowej opcji terapeutycznej umożliwiłoby leczenie właśnie tych pacjentów, którzy obecnie doświadczają niezaspokojonej potrzeby medycznej. Dodatkowo wykazano brak różnic między terapią inhibitorami TNF-alfa a sekukinumabem. Dzięki temu sekukinumab mógłby być stosowany w programie lekowym jako lek pierwszego, drugiego lub trzeciego wyboru. Udostępnienie w ramach programu lekowego sekukinumabu – leku należącego do innej grupy farmakoterapeutycznej niż inhibitory TNF-alfa – wydaje się potrzebne, gdyż rozszerzy obecny wachlarz opcji terapeutycznych.

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>3</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>7</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel opracowania</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla sekukinumabu</b> .....	<b>14</b>
2.1 Metodyka przeglądu opracowań wtórnych .....	14
2.2 Wyniki z odnalezionych opracowań wtórnych dla sekukinumabu .....	17
<b>3 Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla sekukinumabu</b> .....	<b>27</b>
3.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla interwencji .....	27
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu .....	31
<b>4 Przegląd systematyczny dla komparatorów</b> .....	<b>33</b>
4.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów .....	33
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów .....	36
<b>5 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych</b> .....	<b>38</b>
5.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	38
5.2 Charakterystyka początkowa pacjentów .....	51
5.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań .....	61
5.4 Opis punktów końcowych .....	65
5.5 Podsumowanie metodyki badań .....	69
5.6 Ocena wiarygodności badań pierwotnych .....	85
<b>6 Analiza heterogeniczności badań</b> .....	<b>95</b>
6.1 Heterogeniczność kliniczna .....	96
6.2 Heterogeniczność metodyczna .....	97
<b>7 Strategia analizy badań</b> .....	<b>99</b>
<b>8 Analiza skuteczności</b> .....	<b>101</b>
8.1 Odpowiedź ASAS20 .....	101
8.2 Odpowiedź ASAS40 .....	110
8.3 Odpowiedź ASAS5/6 .....	118
8.4 Odpowiedź ASAS – częściowa remisja .....	127

8.5	Ocena aktywności choroby – BASDAI50.....	135
8.6	Znaczna poprawa według skali ASDAS .....	143
8.7	Klinicznie istotna poprawa według skali ASDAS .....	146
8.8	Ocena aktywności choroby – BASDAI .....	148
8.9	Ocena aktywności choroby – ASDAS .....	153
8.10	Ocena sprawności fizycznej – BASFI.....	157
8.11	Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS .....	162
8.12	Ocena jakości życia według skali ASQoL .....	167
8.13	Ocena aktywności choroby przez pacjenta .....	169
8.14	Ocena całkowitego bólu kręgosłupa .....	173
8.15	Ocena zapalenia kręgosłupa.....	177
<b>9</b>	<b>Analiza skuteczności w populacji <i>naïve</i>.....</b>	<b>182</b>
9.1	Porównanie sekukinumabu z placebo w populacji <i>naïve</i> .....	182
9.2	Porównanie pośrednie sekukinumabu w populacji <i>naïve</i> vs komparatory aktywne 183	
<b>10</b>	<b>Analiza skuteczności w populacji z niedostateczną odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa .....</b>	<b>189</b>
<b>11</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>191</b>
11.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	191
11.2	Poważne zdarzenia niepożądane .....	198
11.3	Zgony .....	204
11.4	Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	208
11.5	Infekcje .....	216
11.6	Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	220
11.7	Zapalenie nosogardła.....	227
11.8	Ból głowy .....	230
11.9	Nudności .....	235
11.10	Leukopenia.....	239
11.11	Biegunka.....	241
11.12	Infekcja wirusowa .....	245
11.13	Neutropenia 3. i 4. stopnia .....	247

11.14	Choroba Crohna.....	248
11.15	Ból w nadbrzuszu .....	250
11.16	Ból w jamie ustnej, gardle i krtani.....	252
<b>12</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>256</b>
12.1	Dostępne dane .....	256
12.2	Wyniki.....	257
<b>13</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>264</b>
<b>14</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>266</b>
<b>15</b>	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych - badania pierwotne i wtórne dla sekukinumabu.....</b>	<b>267</b>
<b>16</b>	<b>Aneks 2. Badania wtórne dot. sekukinumabu wykluczone z opracowania....</b>	<b>269</b>
<b>17</b>	<b>Aneks 3. Badania wtórne dot. sekukinumabu włączone do opracowania.....</b>	<b>272</b>
<b>18</b>	<b>Aneks 4. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu.....</b>	<b>273</b>
<b>19</b>	<b>Aneks 5. Badania pierwotne dot. sekukinumabu wykluczone z opracowania</b>	<b>275</b>
<b>20</b>	<b>Aneks 6. Badania pierwotne dla sekukinumabu włączone do opracowania.</b>	<b>278</b>
<b>21</b>	<b>Aneks 7. Strategia przeszukiwania baz danych - badania pierwotne dla komparatorów.....</b>	<b>281</b>
<b>22</b>	<b>Aneks 8. Badania pierwotne dot. komparatorów wykluczone z opracowania</b>	<b>285</b>
<b>23</b>	<b>Aneks 9. Badania pierwotne dla komparatorów włączone do opracowania.</b>	<b>289</b>
<b>24</b>	<b>Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....</b>	<b>295</b>
<b>25</b>	<b>Aneks 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane.....</b>	<b>297</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>299</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>311</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>316</b>

## **Skróty i akronimy**

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ang. <i>Assessment in SpondyloArthritis international Society</i> )
ASDAS	ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AS-WIS	ang. Ankylosing Spondylitis Work Instability Scale
BASDAI	ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BAS-G	ang. Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score
BASMI	ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i> )
EDASMI	ang. Edmonton AS Metrology Index
HAQ-DI	ang. Disability Index of Stanford Health Assessment Questionnaire
HAQ-S	ang. Health Assessment Questionnaire modified for spondyloarthropathies
HAS	fr. <i>Haute Autorité de santé</i>
hsCRP	wysokiej wrażliwości białko C-reaktywne (ang. <i>high-sensitivity C-Reactive Protein</i> )
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i> )
INAHTA	ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IR	niedostateczna odpowiedź (ang. <i>inadequate response</i> )
JSEQ	ang. Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MASES	ang. Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MCII	ang. Minimum Clinically Important Improvement
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p.o.	podanie doustne (łac. <i>per os</i> )

PTGA	ocena aktywności choroby przez pacjenta (ang. <i>patient's global assessment of disease activity</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
s.c.	podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i> )
SPARCC	ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	ważona różnica średnich (ang. <i>weighted mean difference</i> )
WPAI-SHP	ang. Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem Questionnaire
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa



## 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sekukinumabu (preparat Cosentyx®) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Schemat PICO przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny według schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sekukinumab</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Etanercept</li> <li>Golimumab</li> <li>Inflixymab</li> <li>Placebo<sup>1</sup></li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności w zakresie takich punktów końcowych, jak:               <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź według ASAS,</li> <li>aktywność choroby w skali BASDAI,</li> <li>aktywność choroby w skali ASDAS,</li> <li>jakość życia.</li> </ul> </li> <li>Ocena bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>zgony,</li> <li>przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> W przypadku braku określonego schematu leczenia (np. po niepowodzeniu leczenia dwoma inhibitorami TNF-alfa), w analizie HTA można wykorzystać placebo.

## 2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla sekukinumabu

### 2.1 Metodyka przeglądu opracowań wtórnych

#### 2.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE,
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15 (Aneks 1). Z powodu małej liczby rekordów dotyczących sekukinumabu kwerendy ograniczono wyłącznie do nazwy leku oraz choroby.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) przeszukano również strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych, przede wszystkim zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*):

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

---

<sup>2</sup> Przy ostatniej aktualizacji selekcji badań dokonywały ██████████

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Data ostatniego przeszukiwania baz danych to: 28.09.2016 r.

### **2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania**

Do analizy klinicznej włączono opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania);
  - wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- publikacja dotyczyła populacji dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- publikacja dotyczyła sekukinumabu (w dawce zgodnej z ChPL) oraz co najmniej jednego komparatora wskazanego w PICO;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden punkt końcowy odnoszący się do skuteczności leku lub bezpieczeństwa jego stosowania;
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

### **2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania**

Z analizy klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

### **2.1.5 Wiarygodność opracowań wtórnych**

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwóch badaczy ██████████. Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczby i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,

- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Dodatkowo, ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 2.2.2.

### 2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania ██████. Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza ██████ pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencje,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
  - liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
  - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
  - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
  - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
  - rodzaj włączonych badań,
  - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
  - deklaracja konfliktu interesów,
  - źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
  - skuteczność,
  - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

## **2.2 Wyniki z odnalezionych opracowań wtórnych dla sekukinumabu**

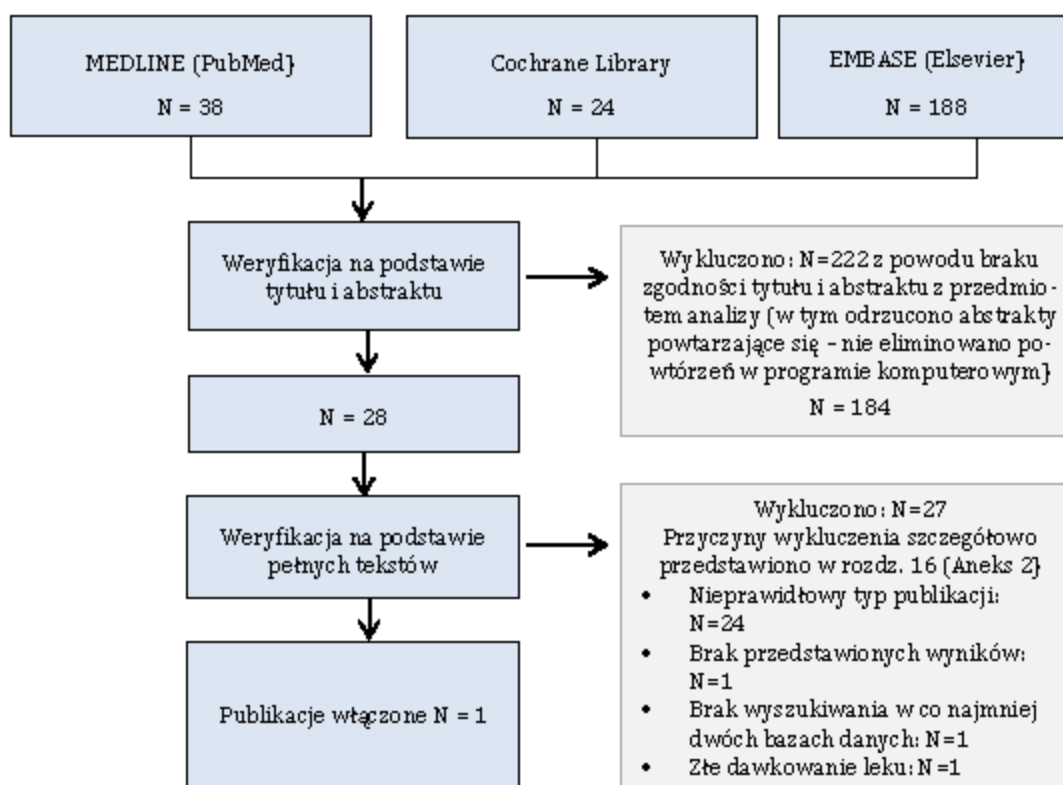
W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych dla sekukinumabu oceniono wstępnie 250 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po przeglądzie abstraktów wykluczono 222 pozycje. Dwadzieścia dwa abstrakty poddano szczegółowej analizie w oparciu o pełne teksty, uwzględniając przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 27 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo dwa raporty HTA dotyczące analizowanej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

Reasumując, do niniejszego przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno opracowanie wtórne oraz dwa raporty HTA. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji wykluczonych oraz włączonych do przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16 oraz rozdz. 17.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono na Ryc. 1.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań wtórnych dla sekukinumabu



### 2.2.1 Charakterystyka opracowania wtórnego

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jeden przegląd systematyczny – badanie Blair 2016. W badaniu tym zestawiono informacje na temat skuteczności, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki sekukinumabu (w populacji chorych na ZZSK) na podstawie przeprowadzonego przeglądu w bazach danych (por. rozdz. 2.2.2). W efekcie sekukinumab został porównany z placebo, ponieważ tylko takie badania zostały przeprowadzone dla analizowanej interwencji.

Charakterystykę włączonego opracowania wtórnego uwzględniającą cel badania oraz stosowane przez autorów kryteria włączenia badań przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu

Kategoria		Opis
Cel badania		Ocena skuteczności i tolerancji sekukinumabu w populacji pacjentów z ZZSK oraz podsumowanie właściwości farmakologicznych leku
Kryteria włączenia badań do opracowania	Populacja	Pacjenci z ZZSK
	Interwencje	Sekukinumab
	Rodzaj badań	Preferowano duże, dobrze zaprojektowane badania porównawcze, w których stosowano odpowiednie metody statystyczne
	Punkty końcowe	Dane dotyczące skuteczności, a także farmakodynamiki i farmakokinetyki
Sposób porównania interwencji		Osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań

### 2.2.2 Ocena wiarygodności opracowania wtórnego

Ocenę wiarygodności opracowania wtórnego włączonego do niniejszego przeglądu przedstawiono w Tab. 3.

W badaniu przeszukano trzy bazy danych medycznych<sup>3</sup>. Data ostatniego wyszukiwania to 15.05.2016 r. – przegląd jest więc bardzo aktualny. Ostatecznie do opracowania włączono trzy randomizowane badania kliniczne, nie podano jednak jednoznacznie kryteriów włączenia i wykluczenia. Autorki zadeklarowały brak konfliktu interesów i zewnętrznych źródeł finansowania.

<sup>3</sup> W tym rozdziale potraktowano bazy MEDLINE i PubMed osobno, za autorami opisywanego opracowania wtórnego.

Tab. 3. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu

Kategoria	Opis
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (od 1946 r.), PubMed (od 1946 r.) oraz EMBASE (od 1996 r.)
Data ostatniej aktualizacji	25.05.2016 r.
Strategia wyszukiwania badań	Podano wyszukiwane słowa, bez operatorów boolowskich; wyszukiwane terminy dotyczyły nazwy leku oraz choroby
Selekcja badań przeprowadzona przez $\geq 2$ autorów	Nie podano szczegółów
Opisane etapy selekcji badań	Nie podano szczegółów
Badania włączone do przeglądu	Trzy RCT: MEASURE 1 MEASURE 2 MEASURE 3 (abstrakt konferencyjny)
Informacja dot. konfliktu interesów	Autorki deklarują brak konfliktu interesów
Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Brak zewnętrznych źródeł finansowania
Klasyfikacja według AOTMiT	IB

Dodatkowo, w Tab. 4 przedstawiono wyniki oceny wiarygodności opracowania wtórnego według skali AMSTAR. Na tej podstawie można stwierdzić, że włączony przegląd wtórny jest niskiej jakości – uzyskał tylko 2 pkt. na 11 możliwych.

Tab. 4. Ocena jakości przeglądu systematycznego według skali AMSTAR\*

Pytanie	Odpowiedź
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</li> </ul> <p><i>Pytania badawcze oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykorzystywania przeglądu.</i></p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji dotyczącej badania lub informacja odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Nie można powiedzieć.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały sprawdzone <i>po-dwójnie</i>?</li> </ul> <p><i>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany określony proces dochodzenia do konsensusu.</i></p> <p><i>Uwaga: Dwie osoby prowadzą selekcję badań, dwie osoby wykonują ekstrakcję danych, lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Nie można powiedzieć (wiadomo tylko, że jest dwóch autorów w publikacji).
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</li> </ul> <p><i>Przeszukana powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz podać dokładnie jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub</i></p>	Tak.



Pytanie	Odpowiedź
<p>terminy MESH, a tam gdzie to możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwania powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacja przedstawiona w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej dwa źródła danych + zastosowano jedną strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako dwa źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</li> </ul> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczona, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SINGLE, dysertacja, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni spracyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</p>	<p>Nie można powiedzieć.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</li> </ul> <p>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku, gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź 'nie'.</p>	<p>Nie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</li> </ul> <p>W formie zagręgowanej, takiej jak tabela, dane pochodząca z oryginalnych badań dotycząca uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione. Należy przedstawić zakresy parametrów we wszystkich analizowanych badaniach (np. wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacja odnośnie do innych schorzeń).</p> <p>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</p>	<p>Tak.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</li> </ul> <p>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadaa, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wyników dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisana, która badana oceniana są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</p>	<p>Nie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</li> </ul> <p>Uwaga: Przykładowo: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania poprzedniego, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>	<p>Nie.</p>

Pytanie	Odpowiedź
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? <i>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (np. test Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy lub należy rozważyć czy można w ogóle dokonać łączenia wyników.</i> <i>Uwaga: o odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></li> </ul>	Nie dotyczy (brak metaanalizy)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy oceniono prawdopodobieństwo błędu publikacji (ang. publication bias)? <i>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenia pomocy graficznych (np. wykres I-szkowy, inna dostępna testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hadgasa-Oikana).</i> <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu I-szkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić błędu publikacji, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></li> </ul>	Nie dotyczy.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy uwzględniono konflikt interesów? <i>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach</i> <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu</i></li> </ul>	Nie. (nie opisano źródła finansowania we włączonym do przeglądu badaniu)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Podsumowanie wyników</li> </ul>	2/11
<ul style="list-style-type: none"> <li>Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy</i>; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” - należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” - należy wybrać gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania, lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</li> <li>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</li> </ul>	

\*tłumaczenie własne, nie odnaleziono oficjalnego dokumentu z tłumaczeniem skali AMSTAR na język polski

### 2.2.3 Wyniki opracowania wtórnego

Celem przeglądu systematycznego Blair 2016 było zbadanie skuteczności i tolerancji sekukinumabu w populacji pacjentów z ZZSK oraz podsumowanie farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.

Do opracowania włączono trzy randomizowane badania kliniczne:

- MEASURE 1,
- MEASURE 2,
- MEASURE 3.

W badaniu MEASURE 1 i 3 dawkowanie sekukinumabu było niezgodne z ChPL i dlatego w niniejszym opisie skoncentrowano się na podsumowaniu wyników pochodzących z badania MEASURE 2.

W badaniu MEASURE 2 porównywano sekukinumab (w dawce 150 mg lub 75 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie) z placebo. W poniższej tabeli (Tab. 5) zestawiono przedstawione w badaniu Blair 2016 wyniki.

Tab. 5. Wyniki przedstawione w badaniu wtórnym Blair 2016 – sekukinumab vs placebo (MEASURE 2)

Interwencja	N	ASAS20 [%]	ASAS40 [%]	ASAS5/6 [%]	ASAS PR [%]	BASDAI#	hsCRP#
Sek 150	72	61***	36***	43***	14	-2,19***	0,55***
Sek 75	73	41	26	34	15	-1,92	0,61
Plc	74	28	11	8	4	-0,85	1,13

Sek - sekukinumab (150 - 150 mg, 75 - 75 mg); Plc - placebo; hsCRP - wysokiej wrażliwości białko C-reaktywne; #średnia zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym w skali BASDAI; #średnia zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym; \*\*\* p < 0,001 vs Plc

W okresie 16 tygodni badania MEASURE 2 (po tym okresie pacjenci z grupy placebo zaczęli stosować sekukinumab) u 65% pacjentów stosujących sekukinumab i 64% pacjentów z grupy placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane, przy czym poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 6% i 4% pacjentów. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardła.

W okresie powyżej 52 tygodni wyniki były zbliżone do tych z krótszego horyzontu czasowego. Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w tym okresie należy wymienić:

- zapalenie nosogardła (14,2%),
- ból głowy (7,5%),
- biegunkę (7,5%).

Zauważono także zwiększone ryzyko infekcji w związku ze stosowaniem leku - infekcje obserwowano u 33% pacjentów stosujących sekukinumab i 27% pacjentów z grupy placebo w 16-tygodniowym okresie. Żaden z pacjentów nie przerwał badania z powodu neutropenii. Ponadto u pacjentów nie zaobserwowano przeciwciał przeciwko lekowi.

Na podstawie przeprowadzonej analizy autorki stwierdziły, że sekukinumab jest skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ZZSK.

#### 2.2.4 Raporty HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA. Przedstawiono wyniki analizy wyłącznie w zakresie danych klinicznych.

#### 2.2.4.1 IQWiG 2016

Celem raportu niemieckiej agencji IQWiG [IQWiG 2016] była ocena dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem sekukinumabu w porównaniu z inhibitorem TNF-alfa (etanerceptem lub adalimumabem lub infliksymabem lub golimumabem) u dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalną terapią.

Ocenę przeprowadzono na podstawie istotnych dla pacjentów punktów końcowych, z wykorzystaniem dokumentacji dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny w dniu 14.12.2015 r.

Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził przegląd systematyczny badań pierwotnych dla sekukinumabu. Z powodu braku badania porównującego lek z aktywnymi komparatorami, przeprowadził niesystematyczne wyszukiwanie badań dla komparatorów. Podmiot Odpowiedzialny uznał, że istnieje ograniczona ilość danych do przeprowadzenia porównania pośredniego, dodatkowo wskazując na problem heterogeniczności między badaniami. IQWiG nie mógł sprawdzić poprawności tej części dokumentacji, ponieważ Podmiot Odpowiedzialny nie przedstawił ani kwerend ani kryteriów włączenia do tego niesystematycznego przeglądu. Dodatkowo Podmiot Odpowiedzialny powołał się na nieopublikowaną metaanalizę sieciową, która jednak – zdaniem IQWiG – nie nadawała się do uwzględnienia w ocenianym problemie badawczym.

Reasumując, według IQWiG Podmiot Odpowiedzialny w dostarczonych materiałach nie mógł wykazać dodatkowych korzyści związanych z przedmiotową interwencją. Nie jest bowiem oczywiste, czy porównanie pośrednie może dostarczyć takich informacji. Brakuje zatem badania, w którym sekukinumab byłby bezpośrednio porównany z wybranym komparatorem w rozważanym wskazaniu.

#### 2.2.4.2 HAS 2016

Celem Komisji Przejrzystości była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ZZSK, u których odpowiedź na konwencjonalne leczenie była niedostateczna.

Wartość terapeutyczną (SMR, fr. *service médical rendu*) leku Cosentyx® określono jako ważną (fr. *important*), przy jednoczesnym braku dodatkowych korzyści z terapii (ASMR, fr. *amélioration du service médical rendu*) w stosunku do inhibitorów TNF-alfa (ASMR V). Brak dodatkowych korzyści uzasadniono:

- brakiem badania porównującego lek z inhibitorami TNF-alfa,
- wykazaniem korzyści klinicznych w porównaniu z placebo w badaniu MEASURE 2 pod względem odpowiedzi ASAS20 (pierwszorzędowy punkt końcowy), ASAS40, ASAS5/6 i jakości życia (drugorzędowe punkty końcowe) zarówno u pacjentów,

którzy nie stosowali uprzednio inhibitorów TNF-alfa, jak i tych, którzy doświadczyli niepowodzenia taką terapią, ale:

- o zauważono niedostateczny poziom wiarygodności wyników analiz w podgrupach.

W opinii HAS, miejscem sekukinumabu w strategii terapeutycznej jest druga linia leczenia, tj. po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa.

#### **2.2.4.3 PBAC 2016**

Celem agencji PBAC była ocena stosowania sekukinumabu jako alternatywy dla obecnie refundowanych leków biologicznych, tj. adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu i certolizumabu, w leczeniu ZZSK. Podmiot odpowiedzialny wskazał adalimumab jako główny komparator, zaś pozostałe leki jako komparatory drugorzędowe – podejście to zostało zaakceptowane przez PBAC.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu prowadzono w oparciu o wyniki 5 porównań pośrednich przeprowadzonych z wykorzystaniem wyników 12 kontrolowanych (vs placebo) badań klinicznych: sekukinumab (1 badanie), adalimumab (2 badania), etanercept (4 badania), golimumab (2 badania), infliksymab (2 badania), certolizumab (1 badanie). Dodatkowo przeprowadzono również porównanie pośrednie sekukinumabu vs pozostałe leki łącznie. Zgodnie z przedłożoną dokumentacją, sekukinumab charakteryzuje się nie mniejszą skutecznością i bezpieczeństwem niż ww. leki. Zgodnie z opinią PBAC uzyskane wyniki są wystarczająco udokumentowane.

W ramach analizy ekonomicznej Podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę minimalizacji kosztów dla porównania sekukinumabu i adalimumabu w 2-letnim horyzoncie. W opinii PBAC wszystkie LMPCh stosowane w ZZSK mogą stanowić komparator dla sekukinumabu w analizie ekonomicznej – w związku z czym PBAC przeprowadził dodatkową analizę dla porównania z infliksymabem, tj. lekiem o najniższym koszcie spośród LMPCh refundowanych w Australii.

Reasumując, PBAC rekomenduje stosowanie sekukinumabu na równi z innymi LMPCh w leczeniu ZZSK, a wybór odpowiedniej terapii powinien być indywidualnie dostosowywany do pacjenta.

#### **2.2.4.4 NICE 2016**

Celem agencji NICE była ocena stosowania sekukinumabu w leczeniu ZZSK u dorosłych osób, u których niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inhibitory TNF alfa były niewystarczająco skuteczne lub nietolerowane. Komparatorami w analizie były inhibitory TNF alfa lub – w przypadku nieodpowiedniej reakcji lub nietolerancji na inhibitory TNF alfa – inna standardowa opieka medyczna.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu oparto na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, w których komparatorem było placebo oraz przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej. Metaanaliza została przeprowadzona na mieszanej populacji pacjentów z ZZSK, u których leczenie biologiczne było stosowane lub nie. Dodatkowo przeprowadzono porównanie w subpopulacji pacjentów, u których nie stosowano leczenia biologicznego przed rozpoczęciem badania. Metaanalizę sieciową przeprowadzono z uwzględnieniem obecnie refundowanych leków biologicznych: etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz cerolizumabu pegol. W metaanalizie sieciowej wykorzystano wyniki z 10 kontrolowanych badań klinicznych dotyczących: sekukinumabu (2 badania), adalimumabu (3 badania), certolizumabu pegol (1 badanie), infliksymabu (1 badanie), etanerceptu (1 badanie), infliksymabu i etanerceptu łącznie (1 badanie) oraz golimumabu (1 badanie).

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił model złożony z 3-miesięcznego drzewa decyzyjnego, reprezentującego okres indukcji terapii zarówno lekiem biologicznym jak i placebo, połączony z długofalowym modelem Markowa. W podstawowej analizie przedstawiono dożywotni horyzont czasowy z 3-miesięcznymi cyklami. W subpopulacji pacjentów, którzy nie otrzymywali biologicznej terapii, komparatorami dla sekukinumabu były inhibitory TNF alfa: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab oraz certolizumab pegol. W przypadku subpopulacji pacjentów, którzy otrzymywali terapię lekami biologicznymi, komparatorem była standardowa opieka medyczna. W tym przypadku decyzja odnośnie do komparatora była spowodowana brakiem dostępnych danych klinicznych odnoszących się do populacji pacjentów, u których stosowano leczenie biologiczne.

Wnioskiem końcowym NICE jest fakt, że sekukinumab jest tańszą technologią, która skutkuje podobnym wynikiem QALY w porównaniu z lekami z grupy inhibitorów TNF alfa w populacji pacjentów z ZZSK, którzy nie byli wcześniej leczeni żadną z terapii biologicznych. NICE rekomenduje zatem stosownie sekukinumabu w ww. populacji pacjentów.

W przypadku populacji pacjentów, u których leczenie biologiczne było stosowane, NICE konkluduje, że stosowanie sekukinumabu może być kosztowo-efektywne u pacjentów, u których biologiczną terapią były inhibitory TNF alfa.

## 3 Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla sekukinumabu

### 3.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

#### 3.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE,
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15 (Aneks 1). Z powodu małej liczby rekordów dotyczących sekukinumabu kwerendy ograniczono wyłącznie do nazwy leku oraz choroby.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu,

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami. Wyniki tego przeglądu przedstawiono w rozdz. 18 (Aneks 4)

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch analityków ██████████ w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.1.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to: 28.09.2016 r.

---

\* Przy ostatniej aktualizacji selekcji badań dokonywały ██████████

Selekcji badań dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.1.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Data przeglądu rejestrów badań klinicznych to (odpowiednio): 14.04.2016 r. i 08.06.2016 r.

### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

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

- populacja:
  - dorośli pacjenci z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich;
- interwencja:
  - sekukinumab w dawce 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawany początkowo w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie co miesiąc;
- komparatory:
  - adalimumab,
  - etanercept,
  - golimumab,
  - infliksymab,w dawce zgodnej z programem lekowym (w pierwszej kolejności) lub ChPL<sup>5</sup>;
  - placebo;
- punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów,
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
  - jakość życia;
- metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
  - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 16 tygodni ze względu na zdefiniowany w ChPL czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie sekukinumabem.

---

<sup>5</sup> W przypadku etanerceptu zgodnie z ChPL możliwe jest stosowanie leku dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg lub – tak jak w programie lekowym – jeden raz w dawce 50 mg.



Niniejsze kryteria zostały sformułowane na podstawie kryteriów włączenia w programie lekowym, a także wyników przeglądów systematycznych dla inhibitorów TNF-alfa, refundowanych w ramach tegoż programu.

Należy zauważyć, że ogólna definicja populacji docelowej przeglądu jest zbliżona, choć nieidentyczna, do populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, tj. populacji zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego. M.in. należało zrezygnować z kryterium o niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawce przez co najmniej trzy miesiące w monoterapii. Tak szczegółowe zawężenie kryteriów do opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Warto też zauważyć, że w programie lekowym nie ma zawężenia populacji do osób dorosłych – kryterium to wynika jednak z ChPL przedmiotowych leków<sup>6</sup> i dlatego dodano je w niniejszym opracowaniu.

Mając na uwadze powyższe, wydaje się, że rozbieżności w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badań klinicznych nie mają charakteru fundamentalnego i są do zaakceptowania.

### 3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK;
- pacjenci poniżej 18. roku życia.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;
- horyzont czasowy obserwacji <16 tygodni.

Typ publikacji:

- opracowania wtórne,
- protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny (analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji).

Dawkowanie:

- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.

---

<sup>6</sup> Z wyjątkiem adalimumabu (por. APD 2016).

### **3.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych**

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono opisowo według Cochrane (por. Aneks 11) oraz według skali Jadad.

Publikacje oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Wyniki oceny jakości przedstawiono w rozdz. 5.6.

### **3.1.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez dwóch autorów opracowania ([REDACTED]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

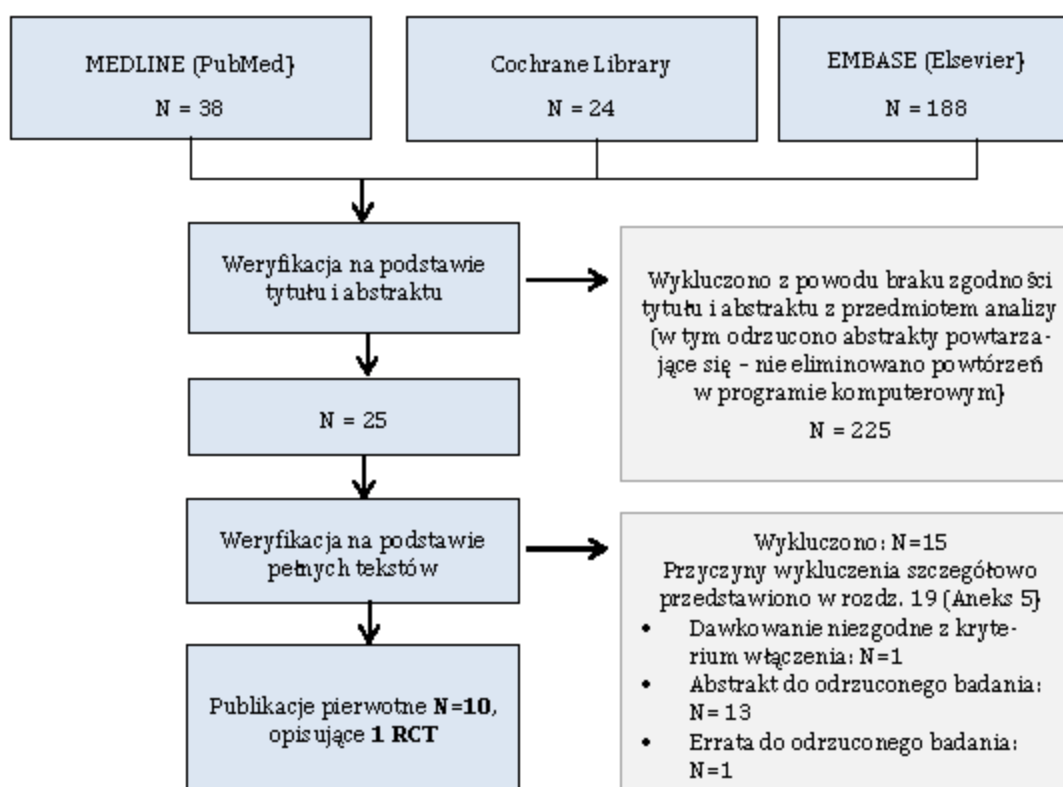
### 3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono 250 abstraktów, które wstępnie oceniono pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 10 opracowań pierwotnych (2 pełne teksty publikacji oraz 8 abstraktów konferencyjnych), które dotyczyły jednego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją – MEASURE 2.

Nie było niezgodności pomiędzy analitykami ██████████ w zakresie selekcji prac.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

Ryc. 2. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu



W ramach przeglądu badań dostępnych w rejestrach *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono badanie MEASURE 2 [Baeten 2015<sup>8</sup>]. Pozostałe badania albo nie były

<sup>7</sup> Przy ostatniej aktualizacji selekcji badań dokonywały (J.J.L. i I.L.)

<sup>8</sup> W publikacji Baeten 2015 zamieszczono wyniki z badania MEASURE 2 (NCT01649375) oraz MEASURE 1 (NCT01358175). Badanie MEASURE 1 zostało wykluczone z powodu niezgodnego z ChPL dawkowania leku (zła dawka oraz sposób podania).

zakończone albo zostały odrzucone w przeglądzie badań pierwotnych, na podstawie pełnego tekstu. Szczegóły zamieszczono w rozdz. 19 (Aneks 5).

Należy zauważyć, że w badaniu MEASURE 2 porównywano przedmiotowy produkt leczniczy z placebo. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lek z którymkolwiek ze zdefiniowanych komparatorów. Oznacza to konieczność wykonania porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo.

## 4 Przegląd systematyczny dla komparatorów

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla sekukinumabu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z placebo – por. rozdz. 3.2. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z aktywnymi komparatorami wskazanymi w PICO, tj. adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infiksymbem, konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W tym celu przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny ukierunkowany na odnalezienie randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ww. substancji czynnych w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK.

### 4.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

#### 4.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE,
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 21 (Aneks 7). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na poszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z sekukinumabem, zastosowano filtry ukierunkowane na wyszukiwanie takich badań, dostępne w poszczególnych bazach danych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 4.1.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy ([REDACTED] w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.1.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

---

<sup>9</sup> Przy ostatniej aktualizacji selekcji badań dokonywały (J.J.L. i I.L.)

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Ostatnia aktualizacja przeszukiwania baz medycznych to 26.09.2016 r.

#### 4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

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

- populacja:
  - dorośli pacjenci z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich;
- interwencje (komparatory bezpośrednio dla sekukinumabu):
  - adalimumab,
  - etanercept,
  - golimumab,
  - infliksymab,

w dawce zgodnej z programem lekowym (w pierwszej kolejności) lub ChPL<sup>10</sup>.

- komparator (wykorzystany w porównaniu pośrednim):
  - placebo;
- punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ leku na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów,
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
  - jakość życia;
- metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
  - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz 6 tygodni w przypadku infliksymabu ze względu na zdefiniowane w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

#### 4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK;
- pacjenci poniżej 18. roku życia.

---

<sup>10</sup> W przypadku etanerceptu zgodnie z ChPL możliwe jest stosowanie leku dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg lub - tak jak w programie lekowym - jeden raz w dawce 50 mg.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniami;
- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni w przypadku adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz <6 tygodni w przypadku infliksymabu.

Typ publikacji:

- opracowania wtórne,
- protokoły z badań klinicznych,
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.

Dawkowanie:

- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.

#### 4.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono opisowo według Cochrane (por. Aneks 11) oraz według skali Jadad.

Publikacje oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Wyniki oceny jakości przedstawiono w rozdz. 5.6.

#### 4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez dwóch autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a na-

stępnie sprawdzane niezależnie pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## **4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów**

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono 1466 abstrakty, które wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 83 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 58 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania dotyczące porównania komparatorów z placebo:

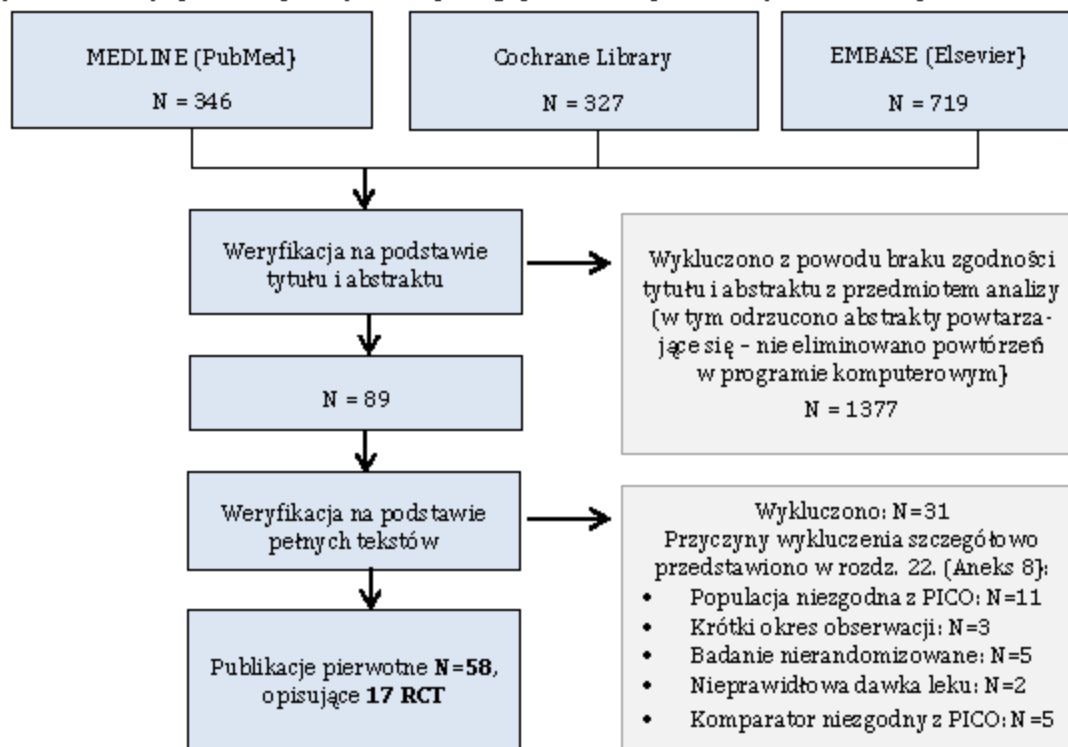
- 5 RCT (18 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu:
  - ATLAS,
  - Hu 2012,
  - Huang 2014,
  - M03-606,
  - Pedersen 2016,
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu:
  - Barkham 2010,
  - Calin 2004,
  - Davis 2003,
  - Gorman 2002,
  - SPINE,
  - van der Heijde 2006,
- 3 RCT (14 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu:
  - Bao 2014,
  - GO-RAISE,
  - Tam 2014,
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu:
  - ASSERT,
  - Braun 2002,
  - Marzo-Ortega 2005.



Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami ██████████ w zakresie selekcji prac.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Ryc. 3).

Ryc. 3. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów



<sup>11</sup> Przy ostatniej aktualizacji selekcji badań dokonywały ██████████

## 5 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

### 5.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Szczegółowy wykaz kryteriów włączenia i wykluczenia w analizowanych badaniach przedstawiono w Tab. 6.

Głównym kryterium włączenia do wszystkich badań (z wyjątkiem jednego<sup>12</sup>) było rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich oraz aktywna postać choroby.

W badaniach w różny sposób definiowano aktywność choroby. W badaniu MEASURE 2, Bao 2014, GO-RAISE, Tam 2014, ASSERT, Braun 2002 (czyli w badaniach dotyczących sekukinumabu, golimumabu i infliksymabu<sup>13</sup>) włączani pacjenci musieli spełnić dwa warunki świadczące o aktywności choroby: uzyskanie przynajmniej 4 punktów w skali BASDAI oraz ocenę bólu kręgosłupa przynajmniej 4 na skali VAS (0-10). W przypadku czterech z pięciu badań dotyczących adalimumabu oraz badania Barkham 2008 dodatkowo doszło kryterium porannej sztywności, trwającej powyżej 45 minut-1 godziny. W badaniu Pedersen 2016 oraz SPINE aktywność zdefiniowano jedynie za pomocą wskaźnika BASDAI >4 na skali (0-10 VAS). W badaniu SPINE (jako jedynym) sprecyzowano również dokładnie pojęcie zaawansowanej i ciężkiej postaci choroby. W badaniach dotyczących etanerceptu: Davis 2003 i van der Heijde 2006 stosowano definicję uwzględniającą poranną sztywność oraz określony wynik w co najmniej dwóch z trzech kryteriów: ocenie aktywności choroby przez pacjenta, bólu kręgosłupa i BASFI. W pozostałych badaniach, tj. Calin 2004, Gorman 2002 oraz Marzo-Ortega 2005 przyjęto jeszcze nieco inne definicje aktywności choroby.

Do badań włączano osoby dorosłe. W przypadku badań: Pedersen 2016, Barkham 2008, Tam 2014 oraz Braun 2002 ten wymóg nie został uściślony w ramach kryteriów włączenia. Niemniej, zdecydowano się uwzględnić te badania w niniejszej analizie, biorąc pod uwagę średni wiek (wraz z odchyleniem standardowym) pacjentów na początku badania (por. rozdz. 5.2), który wynosił ok. 35-40 lat.

Do głównych kryteriów wykluczenia należy zaliczyć: wcześniejsze stosowanie leków biologicznych (w szczególności inhibitorów TNF alfa)<sup>14</sup> oraz liczne choroby i stany współwystępujące (w szczególności: gruźlicę, całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa, nowo-

---

<sup>12</sup> Jedynie w badaniu Pedersen 2016 populacja była zdefiniowana nieco szerzej, jednak zdecydowano się włączyć to badanie do niniejszego opracowania, ponieważ aż 92% pacjentów w grupie interwencji i 1,5% w grupie placebo spełniało zmodyfikowane kryteria nowojorskie.

<sup>13</sup> Z wyjątkiem jednego – Marzo-Ortega 2005.

<sup>14</sup> W pięciu z 17 badań dla komparatorów w ramach kryteriów wykluczenia nie opisano wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Wydaje się jednak (w świetle danych dotyczących początkowej charakterystyki pacjentów, por. rozdz. 5.2), że brak zapisu tego warunku mógł wynikać z niekompletnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia w publikacji.

twory, infekcje). Należy zauważyć jednak, że w przypadku badania dotyczącego przedmiotowego produktu leczniczego dozwolone było włączanie chorych po niepowodzeniu terapią z wykorzystaniem jednego inhibitora TNF-alfa. Wcześniejsze stosowanie bądź nie tych leków było w tym badaniu wręcz czynnikiem stratyfikacji i umożliwiło podział pacjentów na tzw. anti-TNF-naïve i anti-TNF-IR (IR – ang. *inadequate response*).

Tab. 6. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia i wyłączenia w odnalezionych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
MEASURE 2	<p style="text-align: center;"><b>sekukinumab</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na skali VAS (0-10), pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na skutki uboczne) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące (lub mniej w przypadku braku tolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań);</li> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie LMPCh oraz inhibitorami TNF-alfa (z wyjątkiem sulfasalazyny i metotreksatu wymagany był okres eliminacji leku, tj. <i>washout</i>);</li> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie nie więcej niż jednym inhibitorem TNF-alfa, pod warunkiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na właściwą dawkę przez 3 miesiące lub nieakceptowalnych skutków ubocznych po przynajmniej jednej dawce;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), prednizonem lub jego odpowiednikiem (<math>\leq 10</math> mg/dzień) oraz NLPZ.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• oznaka infekcji lub nowotworu w badaniu radiograficznym;</li> <li>• aktywne zarażenie systemowe w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi liczbę komórek (ang. <i>cell-depleting therapy</i>) lub innymi biologicznymi lekami;</li> <li>• inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii;</li> <li>• aktywna gruźlica, historia zapalenia wątroby typu B/C, HIV;</li> <li>• choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego, odpowiednio leczonego raka skóry, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężkiej choroby serca, nerek, neurologicznej, psychiatrycznej, endokrynologicznej, hematologicznej, metabolicznej lub wątroby;</li> <li>• choroby, które w opinii prowadzącego badanie mogą stanowić ryzyko dla pacjenta w przypadku terapii immunomodulującej;</li> <li>• ciężkie choroby współwystępujące;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• kobiety nieskonne do stosowania skutecznej antykoncepcji w czasie badania i w ciągu 16 tygodni po zakończeniu leczenia.</li> </ul>
	<b>adalimumab</b>

<p>ATLAS</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby - spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI <math>\geq 4</math>, ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> w skali VAS (0-10), poranna sztywność <math>\geq 1</math> godz.;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie <math>\geq 1</math> NLPZ/LMPCh;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia następującymi substancjami (o ile dawkowanie niezmiennie w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), hydroksychlorochiną (<math>\leq 400</math> mg/dzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (<math>\leq 10</math> mg/dzień), NLPZ.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednie stosowanie inhibitorów TNF-alfa, cyklosporyny, azatiopryny, LMPCh (innych niż substancje lub dawki wskazane powyżej);</li> <li>• stosowanie kortykosteroidów w iniekcji dostawowej w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• aktywna gruźlica (pacjenci z gruźlicą nieaktywną mogli być włączeni, o ile wykazali udokumentowaną historię wyleczenia lub rozpoczęli leczenie przed przyjęciem leku w badaniu);</li> <li>• niedawna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, zapalenie wątroby, HIV, poważne zaburzenia kardiologiczne, funkcji nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub funkcjonowania wątroby, choroba demielinizacyjna lub stwardnienie rozsiane;</li> <li>• nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna inna niż wyleczony nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawniokomórkowy lub śródniabłonkowy szyjki macicy (in situ);</li> <li>• pacjenci z całkowitym zesztywnieniem stawów kręgosłupa nie mogli stanowić więcej niż 10% uczestników badania.</li> </ul>
<p>Hu 2012</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 65</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby - spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI <math>\geq 4</math>, ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> w skali VAS (0-100), poranna sztywność <math>\geq 1</math> godz.;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie <math>\geq 1</math> NLPZ;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia następującymi substancjami (o ile dawkowanie niezmiennie w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (<math>\leq 10</math> mg/dzień), NLPZ.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano.</li> </ul>

<p>Huang 2014</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 65</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby - spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI <math>\geq 4</math>, ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> cm w skali VAS, poranna sztywność <math>\geq 1</math> godziny;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie <math>\geq 1</math> NLPZ;</li> <li>• dozwolone jednoczesne stosowanie: metotreksatu (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), sulfasalazyny (<math>\leq 3</math> g/dzień), prednizonu (<math>\leq 10</math> mg/dzień), NLPZ, leków przeciwbólowych.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna gruźlica (pacjenci z gruźlicą nieaktywną mogli być włączeni, o ile wykazali udokumentowaną historię wyleczenia lub rozpoczęli leczenie przed przyjęciem leku w badaniu);</li> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• tuszycza, zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit lub inne objawy pozastawowe;</li> <li>• leczenie chirurgiczne stawów lub kręgosłupa w ciągu ostatnich 2 miesięcy;</li> <li>• przyjęcie w czasie 28 dni przed włączeniem do badania kortykosteroidu w iniekcji dostawowej lub do kręgosłupowej;</li> <li>• HIV, zapalenie wątroby typu B/C, niedawna infekcja wymagająca leczenia, listerioza, histoplazmoza, zespół niedoboru odporności, chronicznie nawracające infekcje;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca, niedawno przebyty udar naczyniowy mózgu, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, choroba nowotworowa (z wyjątkiem wyleczonego nieprzerzutowego raka skóry innego niż czerniak oraz raka szyjki macicy in situ);</li> <li>• wcześniejsze przyjmowanie inhibitora TNF-alfa, natalizumabu, efalizumabu (kiedykolwiek) lub leków w stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<p>M03-606</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby - spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI <math>\geq 4</math>, ból kręgosłupa <math>\geq 40</math>, poranna sztywność <math>\geq 1</math> godz.;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie <math>\geq 1</math> NLPZ/LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna);</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia następującymi substancjami (o ile dawki w niezmienionej postaci w przebiegu 4 tygodni przed wizytą początkową): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), hydroksychlorochiną (<math>\leq 400</math> mg/dzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (<math>\leq 10</math> mg/dzień), NLPZ.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano.</li> </ul>

<p>Pedersen 2016</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów <i>The European Spondyloarthritis Study Group</i>;</li> <li>• stan zapalny stawów w krzyżowo-biodrowych widoczny w konwencjonalnej radiografii lub MRI;</li> <li>• aktywna choroba definiowana jako: BASDAI &gt;4 mm ( na 0-100 VAS);</li> <li>• kliniczne wskazanie do leczenia inhibitarami TNF-alfa;</li> <li>• brak wcześniejszej terapii inhibitarami TNF-alfa;</li> <li>• niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze leczenie przynajmniej 2 różnymi NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce;</li> <li>• dozwolone leczenie NLPZ w stałej dawce na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i w ciągu 12 tygodni badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie LMPCh lub glikokortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<p><b>etanercept</b></p>	
<p>Barkham 2008</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby - spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥40, ból kręgosłupa ≥40 w skali VAS, poranna sztywność ≥45 min;</li> <li>• osoby pracujące, ale charakteryzujące się niestabilnością zawodową (AS-WIS &gt;10);</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia NLPZ oraz sulfasalazyną lub metotreksatem (jeżeli dawki niezmienne).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyta lub aktywna gruźlica;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• przyjmowanie glikokortykosteroidów w w miesiącu poprzedzającym rozpoczęcie badania;</li> <li>• stosowanie LMPCh innych niż sulfasalazyna lub metotreksat.</li> </ul>



<p>Calin 2004</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 70</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby definiowana jako: średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS <math>\geq 30</math> oraz wynik <math>\geq 30</math> w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena aktywności choroby przez pacjenta, funkcjonowanie fizyczne);</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia hydroksychlorochiną, sulfasalazyną, metotreksatem (jeżeli dawkowanie niezmiennie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją) oraz NLPZ (jeżeli dawkowanie niezmiennie w ciągu 2 tygodni przed randomizacją).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• uprzednie stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym etanerceptu;</li> <li>• stosowanie LMPCh (innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, &gt;1 NLPZ, prednizon w dawce &gt;10 mg dziennie, zmiana dawki NLPZ lub prednizonu w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<p>Davis 2003</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 70</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby definiowana jako: poranna sztywność oceniona na <math>\geq 30</math> mm w skali VAS oraz wynik <math>\geq 30</math> w co najmniej 2 z 3 domen: ocena aktywności choroby przez pacjenta (ang. <i>patient's global assessment of disease activity</i>, PTGA) ból kręgosłupa i BASFI;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia hydroksychlorochiną, sulfasalazyną lub metotreksatem (jeżeli dawkowanie niezmiennie);</li> <li>• dopuszczalne przyjmowanie NLPZ oraz prednizonu w dawce do 10 mg/dzień (jeżeli dawkowanie niezmiennie przez 2 tygodnie przed oceną początkową);</li> <li>• dozwolone stosowanie leków przeciwbólowych w standardowych dawkach.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa;</li> <li>• poważna infekcja (z hospitalizacją lub dożylnym przyjmowaniem antybiotyków) w ciągu 4 tygodni przed oceną początkową;</li> <li>• stosowanie w ciągu 4 tygodni przed oceną początkową LMPCh innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>

<p>Gorman 2002</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby definiowana jako ból kręgosłupa (nasilający się po spoczynku i ustępujący pod wpływem ćwiczeń), poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min oraz co najmniej umiarkowana aktywność choroby w ocenie pacjenta i lekarza;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia NLPZ, doustnymi kortykosteroidami (<math>\leq 10</math> mg/dzień), wstrzyknięciami złota (<math>\leq 50</math> mg/miesiąc), metotreksatem (<math>\leq 20</math> mg/tydzień) lub sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), jeżeli dawkowanie niezmiennie co najmniej przez 4 tygodnie przed randomizacją oraz w trakcie badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• nawracające infekcje, nowotwór, poważne zaburzenia czynności wątroby, nerek, hematologiczne lub neurologiczne.</li> </ul>
<p>SPINE</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 70</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• zaawansowana i ciężka postać choroby definiowana jako spełnienie co najmniej 1 z 3 następujących kryteriów: 1) 2 międzykręgowe mostki kostne lub zespolenie kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, 2) 3 międzykręgowe mostki kostne lub zespolenie kręgosłupa na odcinku piersiowym, 3) 2 międzykręgowe mostki kostne lub zespolenie kręgosłupa na odcinku szyjnym;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 40</math> (skala 0-100) pomimo optymalnej terapii NLPZ (tj. przynajmniej dwa NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez <math>&gt;3</math> miesiące).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, NLPZ (jeżeli dawka zmienita się w ciągu 2 tygodni przed oceną początkową) lub LMPCh - sulfasalazyny lub metotreksatu (jeżeli dawka zmienita się w ciągu 4 tygodni przed oceną początkową);</li> <li>• poważna choroba współtowarzysząca (np. nowotwór lub poważna infekcja) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.</li> </ul>

<p>van der Heijde 2006</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat i <math>\leq 70</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby definiowana jako: poranna sztywność oceniona na <math>\geq 30</math> mm w skali VAS oraz wynik <math>\geq 30</math> w co najmniej 2 z 3 domen: ocena aktywności choroby przez pacjenta (PTGA), ból nocny i całkowity oraz BASFI;</li> <li>• jednoczesne stosowanie NLPZ lub doustnych kortykosteroidów (jeżeli dawkowanie niezmiennie w ciągu 2 tygodni przed randomizacją) oraz LMPCh - hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat (jeżeli dawkowanie stałe w ciągu 4 tygodni przed randomizacją)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednie stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym etanerceptu lub innych leków biologicznych, lub LMPCh (innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie, dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, ciężka choroba płuc, nowotwór, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, poważna infekcja.</li> </ul>
<b>golimumab</b>	
<p>Bao 2014</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, trwające co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból pleców w skali VAS <math>\geq 4</math>;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia (w statych dawkach) metotreksatem, sulfasalazyną lub hydroksychlorochiną w trakcie trwania badania;</li> <li>• spełnienie predefiniowanych kryteriów w dotyczących wyników badań w kierunku gruźlicy.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednie stosowanie leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF-alfa;</li> <li>• całkowite zesztywnienie kręgosłupa.</li> </ul>

GO-RAISE	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• dorośli;</li><li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich przez ≥3 miesiące przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li><li>• BASDAI ≥4 (skala 0-10);</li><li>• ból kręgosłupa ≥4 na skali VAS,</li><li>• niewystarczająca odpowiedź na leczenie NLPZ (nieprzerwana terapia przez 3 miesiące w najwyższej zalecanej dawce lub brak możliwości otrzymania pełnego 3-miesięcznego cyklu NLPZ w pełnej dawce ze względu na brak tolerancji, toksyczność lub przeciwwskazania) lub LMPCh;</li><li>• prawidłowe wyniki na podstawie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją oraz prześwietlenie w kierunku gruźlicy (w przypadku stwierdzenia nieaktywnej gruźlicy konieczne rozpoczęcie leczenia przed lub równoległe z rozpoczęciem leczenia w badaniu).</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa lub inna zapalna choroba reumatyczna;</li><li>• ciężka infekcja w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją;</li><li>• aktywna lub nieaktywna gruźlica lub pozytywny wynik skórnej próby tuberkulinowej przed badaniem lub niedawny kontakt z osobą z aktywną gruźlicą;</li><li>• nawracająca infekcja w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca.</li></ul>
----------	--

<p>Tam 2014</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci spełniający kryteria zastosowania leczenia biologicznego z użyciem inhibitorów TNF-alfa według wytycznych ASAS;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, trwające co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból pleców w skali VAS <math>\geq 4</math>;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 2 NLPZ stosowane przez okres 3 miesięcy, niepowodzenie leczenia steroidami (jeśli były zalecane) lub niepowodzenie leczenia sulfasalazyną u pacjentów z dominującym zajęciem stawów obwodowych;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia metotreksatem, sulfasalazyną, kortykosteroidami (prednizolonem <math>\leq 10</math> mg/dzień) oraz lekami z grupy NLPZ;</li> <li>• dozwolona kontynuacja stosowania leków hipotensyjnych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz statyny (jeżeli niezmiennie dawki).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie kręgosłupa lub inne zapalne choroby reumatologiczne;</li> <li>• przeciwwskazania do leczenia golimumabem;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym nieskonne do stosowania skutecznych metod antykoncepcji;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• historia jawnej choroby sercowo-naczyniowej.</li> </ul>
<b>infliksymab</b>	
<p>ASSERT</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich, trwające co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból kręgosłupa w skali VAS <math>\geq 4</math>;</li> <li>• prawidłowe wyniki określone na podstawie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją oraz wyniki testu potwierdzające brak aktywnej gruźlicy;</li> <li>• dozwolone jednoczesne stosowanie (w stałych dawkach): NLPZ, paracetamolu lub tramadolu w trakcie trwania badania.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zesztywnienie stawów kręgosłupa lub jakakolwiek inna zapalna choroba reumatyczna;</li> <li>• fibromialgia, poważna infekcja w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją, aktywna lub nieaktywna gruźlica lub kontakt z osobą chora na gruźlicę, zakażenie oportunistyczne w przebiegu ostatnich 6 miesięcy, zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• przyjmowanie sulfasalazyny albo metotreksatu w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, systemowych kortykosteroidów w ciągu miesiąca, inhibitora TNF-alfa innego niż infliksymab w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, infliksymabu kiedykolwiek, innych LMPCh niż sulfasalazyna lub metotreksat w ciągu 6 miesięcy, leków cytotoksycznych w przebiegu 12 miesięcy.</li> </ul>

<p>Braun 2002</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• ciężka, aktywna postać choroby definiowana jako BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> według VAS;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia NLPZ, bez możliwości zwiększania dawki.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna gruźlica w przebiegu ostatnich 3 lat;</li> <li>• specyficzne zmiany w radiogramie klatki piersiowej;</li> <li>• poważna infekcja w przebiegu ostatnich 2 miesięcy;</li> <li>• choroba limfoproliferacyjna lub inna choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat,</li> <li>• poważne zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zaburzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, oddechowe, sercowe, neurologiczne lub dysfunkcje mózgu;</li> <li>• przyjmowanie LMPCh lub doustnych kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<p>Marzo-Ortega 2005</p>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich;</li> <li>• aktywna postać choroby definiowana jako ból pleców <math>\geq 3</math> cm według VAS oraz stężenie CRP <math>&gt; 10</math> mg/l pomimo leczenia konwencjonalnymi lekami, takimi jak NLPZ lub LMPCh w optymalnych dawkach;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia NLPZ lub doustnymi kortykosteroidami (jeżeli dawkowanie niezmienione).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gruźlica w wywiadzie, aktywna infekcja, choroba demielinizacyjna, limfoproliferacyjna lub nowotworowa, niekontrolowana choroba współtowarzysząca w opinii badacza;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• przyjmowanie infliksymabu w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie LMPCh w ciągu 4 tygodni przed wizytą początkową;</li> <li>• dostawowe lub domięśniowe przyjmowanie kortykosteroidów w trakcie badania.</li> </ul>

## 5.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Szczegóły dotyczące początkowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w Tab. 7-Tab. 9.

We wszystkich badaniach zdecydowaną większość populacji stanowili mężczyźni, co odpowiada strukturze faktycznie chorych według danych z badań epidemiologicznych. W badaniach dotyczących sekukinumabu, etanerceptu oraz infliksymabu średni wiek pacjentów wynosił ok. 40 lat. W przypadku badań dotyczących adalimumabu w trzech badaniach średni wiek oscylował także wokół 40 lat, natomiast w dwóch badaniach był on znacznie niższy – ok. 30 lat. W badaniach dotyczących golimumabu średni wiek wyniósł od ok. 30 do ok. 40 lat. W badaniach, w których raportowano obecność antygenu HLA-27, występował on u zdecydowanej większości pacjentów. Średnia wartość współczynnika aktywności choroby BASDAI we wszystkich badaniach była zbliżona i wynosiła ok. 6-6,5.

Jak wspomniano w rozdz. 5.1., w badaniu dotyczącym analizowanego produktu leczniczego nie wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem TNF-alfa – ok. 40% pacjentów doświadczyło wcześniejszego niepowodzenia taką terapią. Czynnikiem stratyfikacji w tym badaniu było wcześniejsze stosowanie bądź nie tych leków, które umożliwiło podział pacjentów na tzw. anty-TNF-naïve i anty-TNF-IR (IR – ang. *inadequate response*). W pozostałych badaniach wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa w zdecydowanej większości było kryterium wykluczającym udział w badaniu, a w praktyce w żadnym z badań dla komparatorów nie wystąpili tacy pacjenci.

Tab. 7. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące sekukinumabu i adalimumabu)



	MEASURE 2		ATLAS		M03-606		Pedersen 2016		Hu 2012		Huang 2014	
	Plc	Sek 150 mg	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada
Liczba pacjentów	74	72	107	208	44	38	27	25	20	26	115	229
Płeć męska [n(%)]	56 (76)	46 (64)	79 (73,8)	157 (75,5)	36 (81,8)	29 (76,3)	19 (76,0)	21 (77,8)	20 (100,0)	24 (92,3)	95 (82,6)	185 (80,8)
Wiek (lata) [średnia(SD)]	43,6 (13,2)	41,9 (12,5)	43,4 (11,3)	41,7 (11,7)	40,0 (10,9)	41,9 (11,1)	37,5 (9,4)	39,6 (12,4)	27,4 (7,2)	28,2 (6,9)	29,6 (7,5)	30,1 (8,7)
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	6,4 (8,9)	7,0 (8,2)	10,0 (8,3)	11,3 (10,0)	12,1 (8,7)	14,5 (9,0)	-	-	7,6 (4,6)	7,4 (5,7)	7,7 (4,7)	8,1 (6,0)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	58 (78)	57 (79)	85 (79,4)	163 (78,4)	36 (81,8)	33 (86,8)	19 (79,2)	24 (96,0)	19 (95,0)	25 (96,2)	109 (94,8)	219 (95,6)
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,8 (1,3)	6,6 (1,5)	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	6,5 (1,6)	6,2 (1,7)	6,1 (1,9)	6,0 (1,4)*	6,2 (1,1)	5,9 (1,4)	6,2 (1,4)	6,0 (1,4)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	5,6 (2,2)	5,2 (2,2)	5,6 (2,2)	5,3 (2,0)	-	-	3,9 (2,0)	3,7 (2,1)	4,4 (2,3)	4,3 (2,3)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	3,9 (1,6)	3,6 (1,9)	4,2 (2,1)	3,8 (2,2)	-	-	-	-	-	-	3,4 (1,5)	3,4 (1,4)
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	4,4 (1,1)	4,5 (1,0)	4,0 (0,9)	3,7 (0,8)	3,7 (1,0)	3,7 (0,9)
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	69,2 (18,8)*	66,2 (16,7)*	6,7 (2,2)	6,4 (2,1)	71,7 (14,8)*	67,2 (16,7)*	-	-	-	-	-	-
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	mg/l**: 8,3 (0,5-84,6)**	mg/l**: 7,5 (0,4-237,0)**	2,2 (2,9)	1,8 (2,2)	2,3 (2,6)	1,8 (1,7)	1,6 (2,7)	1,5 (1,4)	mg/l: 32,1 (29,1)	mg/l: 24,6 (23,2)	mg/ml: 23,0 (30,0)	mg/ml: 22,4 (24,0)
Inne stosowane leki	GKS	7 (9)	4 (6)	6 (5,6)	25 (12,0)	-	-	-	-	-	5 (4,3)	8 (3,5)
	LMPCh	MTX: 9 (12)	MTX: 8 (11)	22 (20,6)	40 (19,2)	-	-	-	-	-	-	-

		MEASURE 2		ATLAS		M03-606		Pedersen 2016		Hu 2012		Huang 2014	
		Plc	Sek 150 mg	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada
[n(%)]		Sul: 9 (12)	Sul: 10 (14)										
	NLPZ	.	.	84 (78,5)	166 (79,8)	.	.	.	.	.	.	90 (78,3)	182 (79,5)
	Wcześni ejsze leczenie antyTNF α	29 (39)	28 (39)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Plc - placebo; Sek - sekukinumab, Ada - adalimumab; MTX - metotreksat; GKS - glikokortykosteridy; Sul - sulfasalazyna; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; \*VAS 0-100; \*\*mediana [IQR]; ##hsCRP - wysokiej wrażliwości CRP

Tab. 8. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące etanerceptu)

	Davis 2003		van der Heijde 2006		Calin 2004		Barkham 2010		Gorman 2002		SPINE		
	Płc	Eta	Płc	Eta (50 mg)	Płc	Eta	Płc	Eta	Płc	Eta	Płc	Eta	
Liczba pacjentów	139	138	51	155	39	45	20	20	20	20	43	39	
Płeć męska [n(%)]	105 (75,5)	105 (76)	40 (78,4)	108 (69,7)	30 (77)	36 (80)	17 (85,0)	15 (75,0)	18 (90)	13 (65)	39 (90,7)	37 (94,9)	
Wiek (lata) [średnia(SD)]	41,9 (18-65)	42,1 (24-70)	40,1 (10,9)	41,5 (11,0)	40,7 (11,4)	45,3 (9,5)	39,4 (10,1)	40,8 (9,7)	39 (10)	38 (10)	48 (10)	46 (11)	
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	10,5 (0-35,3)	10,1 (0-30,7)	8,5 (6,8)	9,0 (8,7)	9,7 (8,2)	15,0 (8,8)	240** (7-360)#	132** (25-540)#	12 (9)	15 (10)	23 (11)	19 (10)	
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	109 (84)	108 (84)	-	-	-	-	-	-	18 (90)	19 (95)	36 (83,7)	31 (79,5)	
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	59,6 (16,5)	58,1 (17,6)	61,1 (13,7)*	62,4 (17,0)*	58,6*	61,0*	5,46 (1,74)	6,05 (1,71)	-	-	58 (15)	64 (12)	
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	56,3*	51,7*	59,7 (19,3)*	60,6 (20,3)*	57,2*	60,2*	5,27 (1,81)	5,60 (1,98)	3,2 (2,5)	4,5 (2,1)	57 (19)	63 (20)	
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,8 (1,3)	5,7 (1,4)	
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,63 (0,76)	3,90 (0,71)	
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	63,5 (0-99)*	61,1 (7-100)*	63,1 (18,4)*	63,9 (19,2)*	-	-	-	-	46,5 (25,3)*,†	65,0 (23,9)*,†	61 (20)*	70 (16)*	
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	2,0 (0,2)	1,9 (0,2)	2,20 (2,29)	2,17 (2,46)	9,7**	15,4**	-	-	1,5 (1,2)	2,0 (1,8)	mg/l: 17 (19)	mg/l: 25 (31)	
Inne stosowane leki [n(%)]	GKS	20 (14)	18 (13)	9 (17,6)	19 (12,3)	6 (15,4)	7 (15,6)	-	-	2 (10)	5 (25)	-	-
	LMPCh	43 (31)	44 (32)	17 (33,3)	65 (41,9)	16 (41)	16 (35,6)	-	-	7 (35)	8 (40)	-	-
	NLPZ	128 (92)	126 (91)	40 (78,4)	124 (80,0)	33 (84,6)	40 (88,9)	-	-	19 (95)	16 (80)	-	-

		Davis 2003		van der Heijde 2006		Calin 2004		Barkham 2010		Gorman 2002		SPINE	
		Plc	Eta	Plc	Eta (50 mg)	Plc	Eta	Plc	Eta	Plc	Eta	Plc	Eta
	Wcześniej sze leczenie antyTNF $\alpha$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Plc - placebo; Eta - etanercept; GKS - glikokortykosteridy; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; \*\*VAS 0-100; \*\*median; †nocny ból; # miesiące; ‡nocny ból

Tab. 9. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące golimumabu i infliksymabu)

	Bao 2014		Tam 2014		GO-RAISE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005		
	Plc	Gol	Plc	Gol	Plc	Gol 50 mg	Plc	Inf	Plc	Inf	Plc	Inf	
Liczba pacjentów	105	108	21	20	78	138	78	201	35	34	14	28	
Płeć męska [n(%)]	87 (82,9)	90 (83,3)	19 (90)	18 (90)	55 (70,5)	102 (73,9)	68 (87,2)	157 (78,1)	22 (63)	23 (68)	11 (78,6)	23 (82,1)	
Wiek (lata) [średnia(SD)]	30,6 (8,60)	30,5 (10,27)	34,2 (10,0)	35,6 (9,93)	41,0 (31,0-50,0)**	38,0 (30,0-47,0)**	41 (34; 47)**	40 (32; 47)**	39,0 (9,1)	40,6 (8,0)	39 (30-56)*	41 (28-74)*	
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	3,7 (3,88)	4,2 (5,22)	11,0 (6,0-17,5)#	8,0 (3,0-17,0)#	7,25 (2,80-18,60)**	5,15 (1,60-11,60)**	13,2 (3,7; 17,9)**	7,7 (3,3; 14,9)**	14,9 (9,3)	16,4 (8,3)	10 (0-35)*	8 (0-41)*	
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	-	-	-	-	66 (84,6)	112 (81,8)	69 (88,5)	173 (86,5)	27 (88)	31 (91)	12 (86)	23 (96)	
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,5 (1,54)	6,6 (1,31)	-	-	6,6 (5,7-7,7)**	6,6 (5,6-7,6)**	6,5 (5,2; 7,1)**	6,6 (5,3; 7,6)**	-	-	6,4 (3-10)*	6,9 (2,11-9,26)*	
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	5,0 (2,38)	5,0 (2,35)	-	-	4,9 (3,5-6,8)**	5,0 (3,2-6,7)**	6,0 (4,1; 7,2)**	5,7 (4,5; 7,1)**	-	-	6,0 (3,8-10)*	6,7 (1,9-9,63)*	
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	3,8 (1,61)	4,0 (1,88)	-	-	4,0 (2,0-5,0)**	3,0 (2,0-4,0)**	4,0 (2,0; 6,0)**	4,0 (2,0; 5,0)**	-	-	-	-	
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	-	7,6 (6,6-8,8)**	7,5 (5,7-8,2)**	6,7 (4,7; 7,9)**	6,6 (4,8; 8,1)**	7,3 (1,7)	7,2 (1,6)	76,5 (33-100)*,†,*	63,5 (11-100)*,†,*	
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	-	-	-	-	1,15 (0,3-2,4)**	1,10 (0,5-2,5)**	1,7 (0,7; 3,3)**	1,5 (0,7; 3,2)**	-	-	mg/l: 30 (13-60)*	mg/l: 30,5 (10-153)*	
Inne stosowane leki [n(%)]	GKS	5 (4,8)	5 (4,6)	0 (0)	1 (5)	13 (16,7)	26 (18,8)	-	-	-	-	3 (25)	5 (18)
	LMPCh	MTX: 23 (21,9) Sul: 56 (53,3)	MTX: 21 (19,4) Sul: 58 (53,7)	MTX: 3 (14) Sul: 4 (19)	MTX: 3 (15) Sul: 4 (20)	-	-	-	-	-	-	4 (21)	10 (36)

	Bao 2014		Tam 2014		GO-RAISE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Plc	Gol	Plc	Gol	Plc	Gol 50 mg	Plc	Inf	Plc	Inf	Plc	Inf
NLPZ	76 (72,4)	72 (66,7)	21 (100)	17 (85)	72 (92,3)	124 (89,9)	-	-	-	-	12 (86)	25 (89)
Wcześniejsze leczenie antyTNF α	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Plc - placebo; Gol - golimumab; Inf - infliksymab; MTX - metotreksat; Sul - sulfasalazyna; GKS - glikokortykosteridy; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; \*VAS 0-100; \*\*mediana (IQR); #średnia (zakres); †nocny ból



### **5.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań**

W Tab. 10-Tab. 12 przedstawiono liczbę i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania. Ogólnie odsetki te nie były wysokie i najczęściej wynosiły kilka procent. W przypadku siedmiu badań zaobserwowano odsetki powyżej 10%.

W kilku badaniach podano zarówno wyniki w całym horyzoncie czasowym badania, jak i wyłącznie w fazie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących sekukinumabu, adalimumabu i etanerceptu zazwyczaj wyższe odsetki przerywających badanie obserwowano w grupie pacjentów stosujących placebo, co wynikało głównie z braku efektu terapeutycznego. Odwrotną zależność zaobserwowano w badaniach dotyczących golimumabu – częściej przerywali leczenie pacjenci stosujący substancję aktywną. W przypadku infliksymabu nie zaobserwowano żadnej zależności, przy czym warto podkreślić, że w jednym badaniu (Marzo-Ortega 2005) w grupie placebo blisko 36% pacjentów zakończyło przedwcześnie udział w badaniu, co – biorąc pod uwagę dodatkowo niewielką liczebność populacji – znacząco (negatywnie) wpływa na ocenę jakości tego badania.

W badaniu Hu 2012 dotyczącym adalimumabu oraz Barkham 2010 dotyczącym etanerceptu nie podano informacji na temat odsetka pacjentów, którzy przerywali badanie, co obniża wiarygodność ich wyników.

Tab. 10. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące sekukinumabu i adalimumabu)

	MEASURE 2*		ATLAS*#		M03-606		Huang 2013*		Hu 2012		Pedersen 2016*	
	Plc	Sek 150 mg	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada	Plc	Ada
Liczba randomizowanych pacjentów	74	72	107	208	44	38	115	229	20	26	27	25
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	8 (10,8) 14 (18,9)	6 (8,3) 11 (15,3)	4 (3,7) 6 (5,6)	4 (1,9) 13 (6,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (1,7) 4 (3,5)	5 (2,2) 8 (3,5)	bd	bd	4 (14,8) 7 (25,9)	2 (8,0) 3 (12,0)
<b>Przyczyna nieukończenia, n (%)</b>												
Brak efektu terapeutycznego	1 (1,4) 6 (8,1)	0 (0,0) 3 (4,2)	.	.	2 (4,5)	0 (0,0)	.	.	.	.	0 (0,0) 2 (7,4)	0 (0,0) 1 (4,0)
Pacjenci utraceni z obserwacji	.	.	1 (0,9) 1 (0,9)	0 (0,0) 2 (1,0)	.	.	3 (2,6)	0 (0,0)	.	.	.	.
Zdarzenia niepożądane	4 (5,4) 4 (5,4)	5 (6,9) 6 (8,3)	2 (1,9) 2 (1,9)	2 (1,0) 5 (2,4)	.	.	0 (0,0)	7 (3,1)	.	.	1 (4,0) 2 (7,4)	1 (4,0) 1 (4,0)
Wycofanie pacjenta (np. naruszenie protokołu)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1 (4,0) 1 (4,0)	1 (4,0) 1 (4,0)
Decyzja pacjenta (wycofanie zgody)	3 (4,1) 4 (5,4)	1 (1,4) 2 (2,8)	0 (0,0) 1 (0,9)	2 (1,0) 5 (2,4)	.	.	0 (0,0)	1 (0,4)	.	.	.	.
Inne	.	.	2 (1,9) 4 (3,7)	2 (1,0) 4 (1,9)	.	.	1 (0,9)	0 (0,0)	.	.	2 (7,4) 2 (7,4)	0 (0,0) 0 (0,0)

Plc - placebo; Ada - adalimumab; \* W pierwszym wierszu zamieszczono odpowiednie liczby w horyzoncie badania, w którym możliwe było porównania interwencji i placebo, a w drugim w całkowitym horyzoncie badania; # pacjenci mogli przerywać badanie z więcej niż jednego powodu

Tab. 11. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące etanerceptu)

	Davis 2003		van der Heijde 2006		Calin 2004		Barkham 2010		Gorman 2002		SPINE	
	Plc	Eta	Plc	Eta 50 mg	Plc	Eta	Plc	Eta	Plc	Eta	Plc	Eta
Liczba randomizowanych pacjentów	139	138	51	155	39	45	20	20	20	20	43	39
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	19 (13,7)	12 (8,7)	7 (13,7)	14 (9,0)	0 (0,0)	2 (4,4)	bd	bd	2 (10,0)	1 (5,0)	4 (9,3)	1 (2,6)
<b>Przyczyna nieukończenia, n (%)</b>												
Brak efektu terapeutycznego	13 (9,4)	3 (2,2)	3 (5,9)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)
Pacjenci utraceni z obserwacji	1 (0,7)	2 (1,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane	1 (0,7)	7 (5,1)	0 (0,0)	6 (3,9)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (2,6)
Wycofanie pacjenta (np. naruszenie protokołu)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,0)	5 (3,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	-	-	-	-	-	-
Decyzja pacjenta (wycofanie zgody)	2 (1,4)	-	2 (3,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (2,2)	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)
Inne	-	-	1 (2,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	0 (0,0)	1 (5,0)	-	-

Plc - placebo; eta - etanercept

Tab. 12. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące golimumabu i infliksymabu)

	GO-RAISE#		Bao 2014*		Tam 2014**		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Plc	Gol 50 mg	Plc	Gol	Plc	Gol	Plc	Inf	Plc	Inf	Plc	Inf
Liczba randomizowanych pacjentów	78	138	105	108	21	20	78	201	35	35	14	28
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	2 (2,6)	10 (7,3)	4 (3,8)	6 (5,6)	1 (4,8)	1 (5,0)	2 (2,6)	4 (2,0)	0 (0,0)	5 (14,3)	5 (35,7)	2 (7,1)
<b>Przyczyna nieukończenia, n (%)</b>												
Brak efektu terapeutycznego	1 (1,3)	1 (0,7)	-	-	-	-	-	1 (0,5)	-	-	4 (28,6)	0 (0,0)
Pacjenci utraceni z obserwacji	0 (0,0)	2 (1,5)	-	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,0)	-	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane	1 (1,3)	4 (2,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (8,6)	-	-
Wycofanie pacjenta (np. naruszenie protokołu)	-	-	0 (0,0)	1 (0,9)	-	-	1 (1,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (7,1)	-
Decyzja pacjenta (wycofanie zgody)	-	-	3 (2,9)	3 (2,8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	0 (0,0)	3 (2,2)	-	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (7,1)

Plc - placebo; Gol - golimumab; Inf - infliksymab; # ocena w 24 tygodniu; \* na podstawie oceny w 52. tyg.; \*\* na podstawie oceny w 6. i 12. tyg.

## **5.4 Opis punktów końcowych**

Szczegółowy wykaz punktów końcowych rejestrowanych we włączonych badaniach klinicznych przedstawiono w Tab. 13.

W większości włączonych badań (10 z 18), w tym dla przedmiotowego produktu leczniczego, pierwszorzędnym punktem końcowym był ASAS20 oceniany w kilkunastotygodniowym horyzoncie czasowym. Jako drugorzędowe punkty końcowe najczęściej raportowano m.in.: ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, BASDAI50, BASFI, BASMI, jakość życia. Kilka badań (w szczególności: Barkham 2008, Tam 2014, Pedersen 2016) różniło się raportowanymi punktami końcowymi od pozostałych, niemniej jednak znajdowały się w nich pojedyncze interesujące wyniki, które można było zestawić z punktami przedstawionymi w badaniu MEASURE 2.

W trakcie porównywania zadeklarowanych w badaniach punktach końcowych z prezentowanymi w kolejnych publikacjach wynikami zauważono nieznaczne rozbieżności. Wydaje się, że w części przypadków można to wyjaśnić faktem, że odpowiedź według ASAS (lub ocena w skali BASDAI) jest złożonym punktem końcowym i składa się – przykładowo – z oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. W przypadku kilku publikacji autorzy badania nie deklarowali oceny według skali BASFI, a następnie zamieszczali takie wyniki w publikacji. Problem nie dotyczył jednak najważniejszych punktów końcowych.

Tab. 13. Punkty końcowe we włączonych badaniach klinicznych

Badanie	Punkty końcowe
MEASURE 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 16. tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe (oceniane w 16. tygodniu): ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja ASAS, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej hsCRP, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BASDAI, jakość życia - SF-36 poziom aktywności fizycznej (ang. <i>physical component score - PCS</i>), ASQoL.</li> <li>Dane dotyczące bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>adalimumab</b>	
ATLAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>ASAS5/6, ASAS40, częściowa remisja według ASAS, BASFI, BASDAI, BASDAI50, ruchomość klatki piersiowej, MASES (ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Entkasisis Score</i>, skala do oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych), liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, BAS-G (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score</i>), ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ból nocny, jakość życia.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne.</li> </ul>
Hu 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS.</li> </ul>
Huang 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>Dodatkowe punkty oceniane w 12. i 24. tyg.: ASAS40, częściowa remisja według ASAS, ASAS5/6, BASDAI50, ASDAS, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (PTGA) oraz przez lekarza, ból pleców (VAS), BASDAI, ocena sztywności, nocny ból, liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, MASES, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36), BASFI, BAS-G, WPAI-SHP (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem Questionnaire</i>), HAQ-S (ang. <i>Health Assessment Questionnaire modified for spondyloarthritis</i>).</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne.</li> </ul>
M03-606	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>Dodatkowe punkty: zmiany oceny w skali SPARCC (ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>), ASAS40, ASAS5/6, poziom CRP, BASDAI, nocny ból, EDASMI (ang. <i>Edmonton AS Metrology Index</i>).</li> </ul>
Pedersen 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50% lub o 20 mm (na skali VAS od 0 do 100 mm) w 24 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego.</li> <li>Dodatkowo: ASDAS (CRP) oraz znaczna poprawa według skali ASDAS (CRP).</li> </ul>
<b>etanercept</b>	
Barkham 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana niestabilności zawodowej pacjentów mierzona skalą AS-WIS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Work Instability Scale</i>) w 12. tyg.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ocena aktywności choroby w skali BASDAI, ocena funkcjonowania w skali BASFI, ocena jakości życia ASQoL, ocena chodzenia według skali HAQ-DI (ang. <i>Disability Index of Stanford Health Assessment Questionnaire</i>).</li> </ul>
Calin 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS po 12. tyg.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: liczba pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 2, 4 i 8. tygodniu badania, ASAS50, ASAS70, poprawa w poszczególnych domenach ASAS oraz BASDAI, BASDAI, poziom CPR i OB, ruchomość kręgosłupa i klatki piersiowej, odstęp potylicy-ściana.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane i badania laboratoryjne, przeciwciała przeciw etanerceptowi.</li> </ul>

Badanie	Punkty końcowe
Davis 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12 tyg.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS20 oceniany w 24 tyg., ASAS40, ASAS50, ASAS70, ASAS5/6, częściowa remisja według ASAS, poprawa w poszczególnych domenach ASAS, BASDAI, ruchomość kręgosłupa i klatki piersiowej, liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, odstęp potylicy-ściana, ocena ogólna aktywności choroby przez lekarza, poziom CPR, OB.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, infekcje, przedwczesne przerwanie badania, standardowe testy laboratoryjne.</li> </ul>
Gorman 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę w przynajmniej trzech z pięciu miar aktywności choroby, rekomendowanych przez ASAS, przy czym jedną z nich musiała być poranna sztywność albo stopień nocnego bólu kręgosłupa, bez pogorszenia się innych miar (definicja ta różni się nieco od „typowego” punktu pierwszorzędowego ASAS20 - przyp. aut.)</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ocena ruchomości kręgosłupa, zapalenie przyczepów ścięgniętych, ocena bolesności stawów w bwdowodowych, poziom OB i CRP.</li> </ul>
SPINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: znormalizowane pole powierzchni pod krzywą dla odpowiedzi BASDAI pomiędzy tygodniem 0 a 12.</li> <li>Pozostałe punkty końcowe: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI50, częściowa remisja według ASAS, BASDAI50, ASDAS, ocena funkcjonowania w skali BASFI, ruchomości w skali BASMI, ocena aktywności choroby według pacjenta (PTGA), zmiana poziomu CRP, minimalna klinicznie istotna poprawa (MCII, ang. <i>Minimum Clinically Important Improvement</i>), ocena według skali PASS (ang. <i>Patient Acceptable Symptom State</i>; najwyższy poziom objawów, przy których pacjent postrzega swoje samopoczucie jako dobre), ocena funkcji oddechowych.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, przedwczesne przerwanie leczenia, testy laboratoryjne.</li> </ul>
van der Heijde 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12 tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS40, ASAS5/6, ogólna ocena aktywności choroby oceniana przez lekarza i pacjenta, nocny i całonocny ból pleców, BASFI, BASDAI, częściowa remisja według ASAS, czas do osiągnięcia częściowej remisji, ruchomość kręgosłupa, ocena stawów, poziom CPR.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, standardowe badanie fizykalne, wyniki testów laboratoryjnych.</li> </ul>
<b>golimumab</b>	
Bao 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 14 tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS20 oceniane w 24 tyg. oraz zmiana w 14 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego BASFI i BASMI.</li> <li>Pozostałe: ASAS40, częściowa remisja według ASAS, ASAS5/6, jakość życia (SF-36), trudności w zasypianiu według skali JSEQ, BASDAI, stężenie golimumabu, przeciwciała przeciwko golimumabowi.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne.</li> </ul>
GO-RAISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 14 tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS 40, częściowa remisja według ASAS, ASAS5/6, BASDAI, BASMI, BASFI, ból pleców, ból nocny, całkowita ocena aktywności choroby przez pacjenta (PTGA), ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36), zaburzenia snu (JSEQ, ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i>), poziom CRP, stężenie golimumabu, obecność przeciwciał (przeciwko golimumabowi).</li> </ul>



Badanie	Punkty końcowe
Tam 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: progresja subklinicznej miażdżycy i ocena markerów sztywności tętniczej (grubość kompleksu intima-media - IMT, wskaźnik wzmocnienia - Abx, prędkość fali tętna - PWV) w 6 miesiącu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana sztywności tętnic w 12. miesiącu w porównaniu do wartości wyjściowej, zmiana liczby i funkcji komórek progenitorowych śródbłonka, zmiana aktywności choroby i wskaźników zapalenia (ASAS20, ESR, CRP, BASDAI, MRI, BASFI, BASMI, ASDAS).</li> </ul>
<b>infliksymab</b>	
ASSERT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 24 tygodniu badania (ASAS20).</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS40, częściowa remisja ASAS, ASAS5/6, ocena aktywności choroby, BASDAI, nocny ból oceniany na skali VAS, globalna ocena przez pacjenta oraz poziom CRP, BASFI, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, liczba obrzękniętych stawów, zapalenie przyczepów ścięgniętych, jakość życia (SF-36), inne oceny układu mięśniowo-szkieletowego.</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, infekcje, reakcje infuzyjne, przedwczesne wycofanie się z udziału w badaniu, testy laboratoryjne, przeciwciała przeciw infliksymabowi.</li> </ul>
Braun 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: BASDAI50 oceniany w 12 tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: zmniejszenie bólu kręgosłupa (VAS), BASDAI, BASFI, BASMI, ASAS20, ASAS50, częściowa remisja według ASAS, częściowa poprawa według skali ASAS, zmiana stężenia CRP i OB, jakość życia (SF-36).</li> </ul>
Marzo-Ortega 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana oceny w skali BASDAI w 4, 10. i 30. tygodniu.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: BASFI, nocny i dzienny ból kręgosłupa, ocena aktywności choroby przez lekarza, czas trwania porannej sztywności, ASAS20, ASASBIO (odpowiedź według ASAS dla leków biologicznych), entezopatie, jakość życia (ASQoL), BASDAI50, morfologia krwi, poziom CRP, funkcjonowanie wątroby, poziom przeciwciał przeciwjadrowych.</li> </ul>

## 5.5 Podsumowanie metodyki badań

W Tab. 14-Tab. 16 przedstawiono podsumowanie metodyki badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Do przeglądu włączono badania randomizowane, równoległe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby<sup>15</sup>. Większość zidentyfikowanych badań była badaniami wielośrodkowymi.

Badania nieco różniły się czasem trwania fazy badania kontrolowanej placebo, w której możliwe jest przeprowadzenie porównania lek vs placebo. W przypadku badania dla przedmiotowego produktu leczniczego ten czas wyniósł 16 tygodni. W przypadku pięciu włączonych badań dotyczących adalimumabu czas ten wynosił 12 tygodni lub 24 tygodnie (w niektórych przypadkach było możliwe porównanie w obu tych horyzontach czasowych). Z kolei w czterech z sześciu badań dotyczących etanerceptu rozpatrywany horyzont wyniósł 12 tygodni (a w pozostałych 16 i 24 tygodnie). W trzech badaniach dotyczących golimumabu czas ten był różny i wahał się od 12 do 26 tygodni, a w badaniach dla infliksynibu od 12 do 30 tygodni. Dodatkowo, w części badań dotyczących adalimu-

<sup>15</sup> Jedynie badanie Braun 2012 nie zostało wprost opisane jako przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Wynika to jednak z dalszego opisu metod zaślepienia.

mabu i golimumabu w przypadku braku uzyskania określonej odpowiedzi w zdefiniowanym horyzoncie czasowym pacjenci z grupy placebo mogli rozpocząć stosowanie leku w ramach fazy otwartej. Stanowi to pewne ograniczenie metodyczne w dłuższym horyzoncie czasowym – w przypadku analizy skuteczności tacy pacjenci zaliczani byli do osób z niepowodzeniem terapii, w przypadku analizy bezpieczeństwa postępowanie analityczne nie zostało sprecyzowane.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego (Pederson 2016) populację stanowili chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich. W wymienionym badaniu Pederson 2016 włączano nieco szerszą populację, przy czym 92% pacjentów w grupie aktywnie leczonej oraz 81,5% w grupie stosującej placebo spełniało także ww. kryteria nowojorskie. Stąd badanie to zostało włączone do niniejszego opracowania.

Zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów, badania były sponzorowane przez firmy farmaceutyczne (producentów) – obniża to wiarygodność badań, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich produktów leczniczych, nie powinno mieć to dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej.

Należy zauważyć, że w przypadku czterech z sześciu badań dla etanerceptu pacjenci stosowali lek dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg, a nie – zgodnie z polskim Programem Lekowym – raz w tygodniu w dawce 50 mg. Ponieważ jednak według ChPL (por. APD 2016, rozdz. 4.3.3.) możliwe są oba dawkowania, to zgodnie z kryteriami włączenia (por. rozdz. 4.1.3) badania takie włączono do niniejszego opracowania. Dodatkowo, w badaniu van der Heijde 2006 (w którym brały udział także ośrodki z Polski) potwierdzono testowaną hipotezę, że dawkowanie jeden raz w tygodniu jest nie gorsze niż dwa razy w tygodniu. Badanie to było dodatkowo kontrolowane placebo. W niniejszym opracowaniu wykorzystano wyniki pochodzące z ramienia 50 mg/jeden raz w tygodniu.

Tab. 14. Podsumowanie metodyki badań dotyczących sekukinumabu i adalimumabu

Badanie	MEASURE 2	ATLAS	M03-606	Huang 2014	Hu 2012	Pederson 2016
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	106 ośrodków, Azja, Europa, Ameryka Północna i Ameryka Południowa	43 ośrodki, USA, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	11 ośrodków, Kanada	9 ośrodków, Chiny	1 ośrodek, Chiny	7 ośrodków, Dania
Liczebność populacji	219	315	82	344	46	52
Czas obserwacji (zgodnie z deklaracją w pierwszej publikacji danego badania)	5 lat (przy czym w 16. tyg. pacjenci z grupy stosującej placebo zostali przydzieleni losowo do stosowania leku w jednej z dwóch dawek; czas dalszej obserwacji w analizie pierwotnej: 52 tyg.)	24 tygodnie (przy czym po 12. tyg. pacjenci z grupy placebo, którzy nie uzyskali ASAS20, mogli zacząć stosować lek)	24 tygodnie (przy czym po 12. tyg. pacjenci z grupy placebo, którzy nie uzyskali ASAS20, mogli zacząć stosować lek)	24 tygodnie (przy czym po 12 tyg. rozpoczęła się faza otwarta badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali lek)	24 tygodnie (przy czym po 12 tyg. rozpoczęła się faza otwarta badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali lek)	48 tygodni (przy czym po 12 tyg. rozpoczęła się faza otwarta badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali lek)

Badanie	MEASURE 2	ATLAS	M03-606	Huang 2014	Hu 2012	Pederson 2016
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI $\geq$ 4, ból pleców $\geq$ 4; brak skuteczności NLPZ	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; co najmniej 2 z 3: BASDAI $\geq$ 4, ból pleców $\geq$ 4, poranna sztywność $\geq$ 1 godz.	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; brak skuteczności leczenia 1 $\geq$ NLPZ albo 1 $\geq$ LMPCh, min. 2 z 3: BASDAI $\geq$ 4, ból $\geq$ 40, poranna sztywność $\geq$ 1 godz.	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia $\geq$ 1 NLPZ	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia $\geq$ 1 NLPZ	Chorzy ze spondyloartropatią osiową zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami European Spondyloarthropathy Study Group (por. rozdz. 5.1, przypis 12); obecnością stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych widocznego w badaniu obrazowym; aktywną chorobą (BASDAI $>$ 40 mm)
Porównywane interwencje, n	Sekukinumab 150 mg, w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, potem co 4 tyg., n=72 Sekukinumab 75 mg, w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, potem co 4 tyg., n=73 Placebo, n=74	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=208 Placebo, n=107	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=38 Placebo, n=44	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=229 Placebo, n=115	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=26 Placebo, n=20	Adalimumab, 40 mg/co 2 tyg., n=25 Placebo, n=27
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	MEASURE 2	ATLAS	M03-606	Huang 2014	Hu 2012	Pederson 2016
Metoda randomizacji	Zautomatyzowane losowe przypisywanie numerów pacjentów do numerów oznaczających ramię badania i do unikalnych numerów dla opakowań leku dla każdego pacjenta; stratyfikacja ze względu na brak wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF lub niepowodzenie ich wcześniejszą terapią	Brak opisu	Brak opisu	Uczestnicy zostali przydzieleni centralnie, losowo do grup adalimumabu i placebo w stosunku 2:1, przy pomocy automatycznego systemu informacji głosowej lub internetowej	Brak opisu	Przydzielenie leku przeprowadzono w blokach po 4
Zaślepienie	Sponsor badania przygotował tak samo wyglądające opakowania wraz ze strzykawkami i wypełnieniem dla grupy sekukinumabu i placebo, w celu zapewnienia podwójnego zaślepienia; analitycy pozostawali zaślepieni od momentu randomizacji do 52. tygodnia analizy	Brak opisu (z wyjątkiem określenia <i>matching placebo</i> )	Brak opisu	Osoby nadzorujące i obserwujące badanie, personel jednostki medycznej i pacjenci pozostali zaślepieni w czasie pierwszej fazy badania, która poprzedzała 12-tyg. otwartą fazę badania, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali lek	Brak opisu	Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny byli zaślepieni aż do momentu, gdy ostatni pacjent ukończył ostatnią wizytę kontrolną
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak

Badanie	MEASURE 2	ATLAS	M03-606	Huang 2014	Hu 2012	Pederson 2016
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Novartis	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez AbbVie	Nieopisany	Opisany, badanie sponsorowane przez AbbVie (Abbott Laboratories)
Analiza ITT	Tak - dla analizy skuteczności (dla punktów końcowych zw. z bezpieczeństwem analizowano pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę leku}	mITT	Tak	mITT	Brak danych	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (20% w grupie placebo, 60% w grupie sekukinumabu}	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (28% w grupie placebo i 59% w grupie otrzymującej adalimumab}	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (różnica 31 punktów procentowych}	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (30% w grupie placebo i 50% w grupie otrzymującej adalimumab}	H: brak danych	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów z jakąkolwiek poprawą w zapaleniu ocenianym przy pomocy MRI w 12 tyg. (0,2 w grupie placebo i 0,6 w grupie adalimumabu}

Tab. 15. Podsumowanie metodyki badań dotyczących etanerceptu

Badanie	Davis 2003	van der Heijde 2006	Calin 2004	Barkham 2010	Gorman 2002	SPINE
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Randemizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randemizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	28 ośrodków, USA, Kanada, Holandia, Niemcy, Francja	38 ośrodków, Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Hiszpania, Wielka Brytania	14 ośrodków, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania	1 ośrodek, Wielka Brytania	Ośrodki w Kalifornii	21 ośrodków, Francja, Niemcy, Holandia, Węgry
Liczebność populacji	277	356	84	40	40	82
Czas obserwacji, tyg. (zgodnie z deklaracją w pierwszej publikacji [dane go badania])	24 tygodnie	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	16 tygodni (pacjenci mogli dodatkowo wyrazić zgodę na dalszy udział w badaniu otwartym, w którym wszyscy stosowali lek, trwającym 26 tyg.)	12 tygodni



Badanie	Davis 2003	van der Heijde 2006	Calin 2004	Barkham 2010	Gorman 2002	SPINE
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna $\geq 30$ min, wynik $\geq 30$ dla min. 2 z 3: całkowita ocena aktywności choroby szacowana przez pacjenta, ból pleców, BASFI	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna $\geq 30$ , wynik $\geq 30$ dla co najmniej 2 kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, średnia bólu nocnego i bólu ogólnie, BASFI	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; zapalenie kręgosłupa $\geq 30$ , wynik $\geq 30$ dla min. 2 z 3: ból pleców, ocena aktywności choroby przez pacjenta, funkcjonowanie fizyczne	Chorzy z ZZSK rozpoznany według zmodyfikowanych kryteriów NY; spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: BASDAI $\geq 40$ , ocena bólu $\geq 40$ (VAS 0-100), poranna sztywność trwająca $\geq 45$ minut	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; ból pleców, poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min, aktywność choroby oceniona przez pacjenta i lekarza co najmniej jako średnia	Chorzy z rozpoznany ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów NY, aktywnością choroby ocenioną w skali BASDAI $\geq 40$ , nieskutecznie leczeni co najmniej 2 NLPZ, brak leczenia lekami z grupy antagonistów TNF
Porównywane interwencje, n	Etanercept 25 mg x2/co tydz., n=138 Placebo, n=139	Etanercept 25 mg x2/co tydz., n=150 Etanercept 50 mg/co tydz., n=155 Placebo, n=51	Etanercept 25 mg x2/co tydz., n=45 Placebo, n=39	Etanercept 25 mg x2/co tydz., n=20 Placebo, n=20	Etanercept 25 mg x2/co tydz., n=20 Placebo, n=20	Etanercept 50 mg/co tydz., n=39 Placebo, n=43
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	Davis 2003	van der Heijde 2006	Calin 2004	Barkham 2010	Gorman 2002	SPINE
Metoda randomizacji	Pacjenci byli stratyfikowani ze względu na jednoczesne stosowanie (lub nie) LMPCh w czasie przydzielania do terapii. Pacjenci byli przydzielani losowo do grup etanerceptu lub placebo, w stosunku 1:1, w blokach po 2 w ramach każdej z 2 warstw	Brak opisu	Brak opisu	Brak opisu	Statystycy niezwiązani w żaden inny sposób z badaniem losowo przydzielali pacjentów do badanych grup, używając generowane komputerowo losowe bloki po 2 i 4; karty z przydziałem do grup znajdowały się w kolejno ponumerowanych kopertach, które były otwierane przez farmaceutę przeprowadzającego badanie w czasie włączania pacjenta do badania	Brak opisu
Zaślepienie	Pacjenci, badacze, osoby oceniające i pozostali personel przeprowadzający badania wraz z przedstawicielem sponsora byli zaślepieni aż do zakończenia badania	Brak opisu	Brak opisu (z wyjątkiem informacji, że placebo i lek dostępne były w podobnych opakowaniach)	Monitor badania, badacze i pacjenci pozostali zaślepieni aż do zakończenia badania	Pacjenci i badacze nie znali przydziału do grup	Brak opisu (z wyjątkiem określenia <i>matching placebo</i> )
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	Davis 2003	van der Heijde 2006	Calin 2004	Barkham 2010	Gorman 2002	SPINE
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex Corporation i Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Research	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals
Analiza ITT	mITT	mITT	Tak	Tak	Tak	mITT
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (40% pacjentów w grupie placebo i 65% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: non-inferiority Leczenie etanerceptem podawanym w dawce 50 mg raz na tydzień jest nie gorsze od leczenia etanerceptem podawanym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (35% pacjentów w grupie placebo i 75% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do zmiany na skali AS-WIS (4 pkt. w grupie pacjentów przyjmujących etanercept i 2 pkt. w grupie przyjmujących placebo)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (27% pacjentów w grupie placebo i 71% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego

Tab. 16. Podsumowanie metodyki badań dotyczących golimumabu i infliksymabu

Badanie	GO-RAISE	Bao 2014	Tam 2014	ASSERT	Braun 2002	Marzo-Ortega 2005
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	57 ośrodków, USA, Kanada, Europa, Azja	12 ośrodków, Chiny	1 ośrodek, Chiny	33 ośrodki, USA, Kanada, Europa	Brak danych	1 ośrodek, Wielka Brytania
Liczebność populacji	356	213	41	279	70	42
Czas obserwacji, tyg. (zgodnie z deklaracją w pierwszej publikacji danego badania)	24 tygodnie (przy czym po 12 tyg. pacjenci z grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, mogli zacząć stosować lek w dawce 50 mg, zaś pacjenci stosujący dawkę 50 mg mogli zacząć stosować 100 mg)	48 tygodni (przy czym po 16 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi, mogli zacząć stosować lek, a po 24 tyg. wszyscy pacjenci z grupy przyjmującej placebo zaczęli stosować lek)	52 tygodnie (przy czym po 26 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi, mogli zacząć stosować lek)	24 tygodnie	12 tygodni	30 tygodni
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI ≥ 4, ból ≥ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI ≥ 4, ból ≥ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI ≥ 4, ból ≥ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI ≥ 4, ból ≥ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba

Porównywane interwencje, n	Golimumab 50 mg/co 4 tyg, n=138 Golimumab 100 mg/co 4 tyg, n=140 Placebo, n=78	Golimumab 50 mg, n=108 Placebo, n=105	Golimumab 50 mg, n=20 Placebo, n=21	Infliksymab 5 mg/kg, n=201 Placebo, n=78	Infliksymab 5 mg/kg, n=35 (w zasadzie 34, ponieważ po randomizacji jeden z pacjentów nie spełnił kryterium radiologicznego według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich i został wykluczony z analizy) Placebo, n=35	Infliksymab 5 mg/kg +MTX, n=28 Placebo +MTX, n=14
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metoda randomizacji	W celu przydzielenia pacjentów do grup zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej z adaptacyjnym przypisaniem sposobu leczenia; czynnikami stratyfikującymi były miejsce badania oraz stężenie CRP	Przeprowadzono randomizację stratyfikowaną, wykorzystując metodę blokową, ze względu na miejsce badania oraz stężenie CRP	Wykorzystano prostą metodę randomizacji poprzez wygenerowaną przez komputer losową listę	Wykorzystano adaptacyjny przydział leczenia z czynnikami stratyfikującymi: miejscem badania oraz stężeniem CRP	Wszyscy pacjenci zostali zarejestrowani na specjalnym arkuszu, a następnie losowo przypisani do grup leczenia, z wykorzystaniem numerów losowo generowanych przez komputer, w blokach po 4 w każdym ośrodku badawczym; w ten sposób w każdym ośrodku w ramach każdej grupy dwóch pacjentów było przydzielonych do grupy placebo a dwóch do leku	Lista randomizacji była wygenerowana przez statystyka (który był niezwiązany z ostateczną analizą wyników); pacjenci byli przydzielani do grupy etanerceptu lub placebo w stosunku 2 : 1

Zaślepienie	W celu zaślepienia, pacjenci stosujący lek w dawce 50 mg otrzymywali lek w strzykawce o objętości 0,5 ml i placebo w strzykawce 1,0 ml; pacjenci stosujący lek w dawce 100 mg otrzymywali placebo w strzykawce 0,5 ml i lek w strzykawce 1,0 ml; pacjenci z grupy stosującej placebo otrzymywali placebo w obu strzykawkach.	Brak opisu	Lekarze odpowiedzialni za ocenę kliniczną, pacjenci oraz pielęgniarki, które podawały leki, byli zaślepieni; niez zaślepiona pielęgniarka była odpowiedzialna za przygotowanie leków; po 6 miesiącach pacjenci, którzy nie uzyskali ASAS20 zostali odślepieni i mogli otrzymać lek; wszyscy pozostali pacjenci kontynuowali terapię w ramach przydzielonych losowo grup	Brak opisu	Po listownym poinformowaniu farmaceuty, przygotował on lek, który nie był oznaczony; badający byli poinformowani faksem o randomizacji i dostarczono im przydzielone numery dla pacjentów; informacja ta była przechowywana w zalakowanej kopercie, która mogła być otwarta wyłącznie w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych; następnie informacja ta była odsyłana z powrotem, kiedy tylko pacjent zakończył udział w badaniu; badający i pacjenci nie znali przydziału do grup, do czasu aż wszystkie formularze zostały wypełnione	Uczestnicy badania i badający nie znali kodu randomizacji, który był trzymany w szpitalnej aptece
Metody statystyczne	Opisane	Opisane w materiałach dodatkowych	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Janssen Research & Development	Opisany, badanie sponsorowane przez Janssen Pharmaceutical (Hong Kong)	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Essex Pharma	Opisany, badanie sponsorowane przez Schering-Plough

Analiza ITT	Tak	Tak (w analizie skuteczności; w analizie bezpieczeństwa - zgodnie z protokołem, PF)	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (20% w grupie placebo, 35% i 60% - golimumab; pacjenci z CRP $\geq 1,5$ mg/dl i CRP $< 1,5$ mg/dl)	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (32% w grupie placebo, 50% w grupie golimumabu z CRP $< 15$ mg/L i 65% w grupie golimumabu z CRP $\geq 15$ mg/L)	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do średniej zmiany IMT (-0,0137 mm/rok w grupie leczonych inhibitorem TNF-alfa vs 0,0129 mm/rok w grupie placebo)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (25% pacjentów w grupie placebo, 60% pacjentów w grupie infliksymabu)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo (<20% w grupie placebo i 66% w grupie infliksymabu)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (30% w grupie placebo i 80% w grupie infliksymabu)



## **5.6 Ocena wiarygodności badań pierwotnych**

### **5.6.1 Ocena ryzyka błędu systematycznego według kryteriów Cochrane**

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane (por. Aneks 11).

Przy przeprowadzeniu oceny korzystano z opublikowanego przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego rozpatrywanych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK [Maxwell 2015]. W rozpatrywanym przeglądzie Zespół Cochrane dokonał oceny większości badań włączonych do niniejszego opracowania. Ocena była dokonywana w rozbiciu na jeszcze bardziej szczegółowe kryteria, a przy jej wykonywaniu korespondowano z autorami badań pierwotnych. Dlatego też dokładne przeniesienie jej wyników nie było możliwe. Niemniej, przedstawiona poniżej ocena jest w zdecydowanej większości przypadków zgodna z oceną Cochrane.

#### **Sekukinumab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu MEASURE 2 oceniono na niskie. Badanie opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie, przy czym szczegółowo określono metodę randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, sposób zaślepienia badaczy, badanych i oceny efektów. Ryzyko wynikające ze zbyt wysokiego odsetka pacjentów przerywających badanie oraz selektywnego raportowania także oceniono na niskie.

#### **Adalimumab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w czterech badaniach dotyczących adalimumabu oceniono na niejasne bądź niskie. W szczególności brakowało opisu randomizacji oraz zaślepienia. W zestawieniu najgorzej wypadło badanie Hu 2012, które miało jednak bardzo niewielki wpływ na wyniki analizy (por. rozdz. 8, 9, 10, 0).

#### **Etanercept**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w sześciu badaniach dotyczących etanerceptu oceniono na niejasne bądź niskie. W szczególności brakowało opisu randomizacji oraz zaślepienia.

#### **Golimumab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w trzech badaniach dotyczących golimumabu oceniono na niskie bądź – w jednym przypadku – na niejasne. W szczególności brakowało opisu randomizacji oraz zaślepienia.

#### **Inflixymab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w dwóch badaniach dotyczących inflixymabu oceniono na niejasne bądź niskie. W badaniu ASSERT brakowało opisu randomizacji oraz

zaślepienia. Z kolei w badaniu Marzo-Ortego 2005 z powodu wysokiego odsetka pacjentów przerywających badanie (przy małej liczbie próby) ogólne ryzyko błędu oceniono na wysokie.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane dla włączonych badań pierwotnych

Badanie	Ran domizacja	Ukrycie kodu ran domizacji	Zaślepienie badaczy i badanych	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędów systematycznego
<b>Sekukinumab</b>							
MEASURE 2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Adalimumab</b>							
ATLAS	niejasne*	niejasne*	niejasne*	niejasne*	niskie	niskie	niejasne/niskie*
Hu 2012	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie
Huang 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
M03-606	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Pedersen 2016	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
<b>Etanercept</b>							
Barkham 2010	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niejasne
Calin 2004	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Davis 2003	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Gorman 2002	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SPINE	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
van der Heijde 2006	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
<b>Golimumab</b>							
Bao 2014	niskie	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
GO-RAISE	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie
Tam 2014	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Infliksymab</b>							
ASSERT	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i badanych	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędów systematycznego
Braun 2002	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Marzo-Ortega 2005	niskie	niskie	niejasne	niejasne	wysokie	niskie	wysokie

\*autorzy badania Cochrane skontaktowali się z autorem opracowania i uzyskali szczegółową informację pozwalającą na stwierdzenie niskiego ryzyka w tych kategoriach

### **5.6.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego według skali Jadad**

Oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do opracowania przeprowadzono według skali Jadad (por. [Jadad 1996]).

Po przeczytaniu publikacji należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

**Sekukinumab**

Badanie Measure 2 cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

**Adalimumab**

Dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (5 punkty w skali Jadad). Pozostałe trzy zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

**Etanercept**

Trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

**Golimumab**

Trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad).

**Inflixymab**

Wszystkie zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad).

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego według skali Jadad w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane dla włączonych badań pierwotnych



Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
<b>Sekukinumab</b>						
MEASURE 2	1	1	1	1	1	5
<b>Adalimumab</b>						
ATLAS	1	0	1	0	1	3
Hu 2012	1	0	1	0	0	2
Huang 2013	1	1	1	1	1	5
M03-606	1	0	1	0	0	2
Pedersen 2016	1	1	1	1	1	5
<b>Etanercept</b>						
Barkham 2010	1	0	1	1	0	3
Calin 2004	1	0	1	1	1	4
Davis 2003	1	1	1	1	1	5
Gorman 2002	1	1	1	1	1	5
SPINE	1	0	1	0	1	3
van der Heijde 2006	1	0	1	0	1	3
<b>Golimumab</b>						
Bao 2014	1	1	1	0	1	4
GO-RAISE	1	1	1	1	1	5
Tam 2014	1	1	1	1	1	5
<b>Infliksymab</b>						
ASSERT	1	1	1	0	1	4

<b>Badanie</b>	<b>Randomizacja</b>	<b>Zaślepienie randomizacji</b>	<b>Podwójnie ślepa próba</b>	<b>Opis metody zaślepienia</b>	<b>Opis pacjentów, którzy przegrali badanie</b>	<b>Ocena JADAD</b>
Braun 2002	1	1	1 <sup>16</sup>	1	1	5
Marzo-Ortega 2005	1	1	1	1	1	5

<sup>16</sup> Badanie Braun 2012 nie zostało opisane wprost jako przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Wynika to jednak z dalszego opisu metody zaślepienia.

## 6 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo – zgodnie z propozycją aktualizacji wymienionych wytycznych [AOTMiT 2016] – także w przypadku przeprowadzenia porównania pośredniego należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego.

Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów.

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

W przypadku metaanalizy heterogeniczność statystyczna oceniana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Ze względu na to, że zmienność kliniczna i metodyczna zawsze występuje w metaanalizie, według niektórych źródeł heterogeniczność statystyczna jest

nieunikniona. Tym samym test niejednorodności jest bez znaczenia dla wyboru metody analizy – heterogeniczność występuje zawsze, bez względu na to czy udało się ją wykryć za pomocą testu statystycznego czy nie. Z tego względu opracowano metody ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami, które skupiają się na oszacowaniu wpływu heterogeniczności na wynik analizy, raczej niż na stwierdzeniu jej obecności. Przydatną statystyką oceny ilościowej niejednorodności jest statystyka  $I^2$ :

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

gdzie: Q – statystyka chi-kwadrat; df – liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, progi dotyczące interpretacji wartości  $I^2$  mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Orientacyjna interpretacja wyników  $I^2$  jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia;
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność;
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność;
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

Jak napisano w rozdz. 7., w niniejszej analizie przyjęto próg  $I^2=50\%$ . W przypadku wartości  $I^2$  powyżej ww. progu metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

Zgodnie z wytycznymi, badania dla każdej interwencji powinny być analizowane i prezentowane osobno, zaś metaanalizę należy rozważyć w przypadku wystarczającej jednorodności badań w zakresie uczestników badania, interwencji oraz punktów końcowych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 5.1-5.5) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 6.1-6.2).

## 6.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano kilka różnic, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 5.1-5.4. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Największą różnicą między badaniem dotyczącym sekukinumabu a wszystkimi pozostałymi badaniami jest wczesniejsze leczenie pacjentów inhibitorami TNF-alfa. W przypadku badania MEASURE 2 ok. 40% pacjentów doświadczyło wczesniejszego niepowodzenia taką terapią inhibitorem TNF-alfa. W pozostałych badaniach wczesniejsze stosowanie tych leków w zdecydowanej większości było kryterium wykluczającym udział w terapii, a w praktyce w żadnym z badań dla komparatorów tacy pacjenci nie wystąpili. Z tego po-

wodu analiza w całkowitej populacji badania MEASURE 2 jest podejściem konserwatywnym – u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii efekt terapeutyczny kolejnego leczenia może być mniejszy. Dodatkowo więc przeprowadzono porównanie sekukinumabu z komparatorami w populacji osób wcześniej nieleczonych. Było to możliwe ze względu na fakt, że w badaniu MEASURE 2 czynnik stratyfikacji obejmował wcześniejsze stosowanie bądź nie inhibitorów TNF-alfa.

Kolejne różnice kliniczne mogą wynikać z innych definicji aktywnej choroby w badaniach. W sześciu badaniach włączani pacjenci musieli spełnić dwa warunki świadczące o aktywności choroby: uzyskanie przynajmniej 4 punktów w skali BASDAI oraz ocenę bólu kręgosłupa przynajmniej 4 na skali VAS (0-10). W przypadku pięciu badań dodatkowo doszło kryterium porannej sztywności, trwającej powyżej 45 min-1 godz. W dwóch kolejnych badaniach aktywność zdefiniowano jedynie za pomocą wskaźnika BASDAI >4 na skali (0-10 VAS), a w dwóch innych stosowano definicję uwzględniającą poranną sztywność oraz określony wynik w co najmniej dwóch z trzech kryteriów: ocenie aktywności choroby przez pacjenta, bólu kręgosłupa i BASFI. W pozostałych trzech badaniach przyjęto jeszcze nieco inne definicje aktywności choroby. Warto zauważyć, że żadne badanie nie jest w tym zakresie w 100% zgodne z polskim programem lekowym. Wydaje się, że różne definicje aktywności mogą prowadzić do nieznacznej heterogeniczności klinicznej.

W 10 z 18 badań (w tym w MEASURE 2) pierwszorzędnym punktem końcowym był ASAS20 oceniany w kilkunastotygodniowym horyzoncie czasowym. Kilka badań różniło się raportowanymi punktami końcowymi od pozostałych, niemniej jednak znajdowały się w nich pojedyncze interesujące wyniki, które można było zestawiać z punktami przedstawionymi w badaniu MEASURE 2.

W badaniach dotyczących sekukinumabu, etanerceptu oraz infliksymabu średni wiek pacjentów wynosił ok. 40 lat. W przypadku badań dotyczących adalimumabu w trzech badaniach średni wiek oscylował także wokół 40 lat, natomiast w dwóch badaniach był on znacznie niższy – ok. 30 lat. W badaniach dotyczących golimumabu średni wiek wyniósł od ok. 30 do ok. 40 lat. Niższy wiek pacjentów może przyczynić się do uzyskiwania lepszych wyników klinicznych w tych badaniach.

W badaniach dotyczących sekukinumabu, adalimumabu i etanerceptu zazwyczaj wyższe odsetki przerywających badanie obserwowano w grupie pacjentów stosujących placebo, co wynikało głównie z braku efektu terapeutycznego. Odwrotną zależność zaobserwowano w badaniach dotyczących golimumabu. W przypadku infliksymabu nie zaobserwowano żadnej zależności.

## **6.2 Heterogeniczność metodyczna**

Zidentyfikowano kilka różnic między włączonymi badaniami, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności metodycznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 5.5. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Jako główną różnicę między badaniami można wymienić czas trwania fazy badania kontrolowanej placebo, w której możliwe jest przeprowadzenie porównania lek vs placebo. W związku z tym, w przypadku ilościowego porównywania otrzymanych wyników badań (w szczególności metaanalizy tych wyników) konieczna będzie analiza wyników w krótszym (ok. 12 tygodni) i dłuższym (ok. 24 tygodni) horyzoncie czasowym.

Wprawdzie większość zidentyfikowanych badań była badaniami wieloośrodkowymi, to:

- w badaniach z adalimumabem jedno badanie (z pięciu) było przeprowadzone w jednym ośrodku w Chinach; ogólnie dwa badania przeprowadzono wyłącznie w Chinach;
- w badaniach z etanerceptem tylko jedno badanie (z sześciu) przeprowadzono w jednym ośrodku w Wielkiej Brytanii;
- w badaniach z golimumabem jedno z trzech badań było jednoośrodkowe i zostało przeprowadzone w populacji chińskiej; ogólnie dwa badania przeprowadzono w Chinach;
- w badaniach z infliksymabem jedno badanie przeprowadzono tylko w jednym ośrodku.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego (Pederson 2016) populację stanowili chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich. Ma to pozytywny wpływ na wiarygodność niniejszej analizy, ponieważ takie same kryteria diagnozy z pewnością zmniejszają ryzyko heterogeniczności pacjentów.

Jako ostatnią, główną różnicę metodyczną należy wymienić fakt, że w badaniu Marzo-Ortega 2005 pacjenci stosowali terapię skojarzoną infliksymabu z metotreksatem vs placebo z metotreksatem.

## 7 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie). W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998]. W niniejszej analizie wszystkie oszacowane wyniki dotyczące różnicy ryzyka przedstawiono w postaci punktów procentowych (p.p.). Taka prezentacja wyników nie była możliwa jedynie w przypadku wykresów dla metaanaliz pochodzących z programu RevMan.

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*, pojedyncze badanie), bądź ważonej różnicy średnich (WMD, ang. *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych dwóch lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Metaanalizy przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym ramieniu nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z liczbą zdarzeń z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność sekukinumabu z innymi inhibitorami TNF-alfa (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera [Bucher 1997], o ile sposób oceny skuteczności (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania.

Dodatkowo, w rozdz. 24 (Aneks 11) przedstawiono odnalezione komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące z odpowiednich stron internetowych.



## 8 Analiza skuteczności

### 8.1 Odpowiedź ASAS20

#### 8.1.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 16. tygodniu. W grupie stosującej sekukinumab odsetek ten wyniósł 61,1%, a w grupie placebo 28,4%. Oszacowane - iloraz szans [OR=3,97, 95% CI=(1,98; 7,93)] oraz różnica ryzyka [RD=32,73 p.p., 95% CI=(17,49; 47,97)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	44/72 (61,1%)	21/74 (28,4%)	<b>3,97</b> <b>(1,98;</b> <b>7,93)</b>	0,0001	<b>32,73</b> <b>(17,49;</b> <b>47,97)</b>	<0,0001	<b>3,06 NNT</b> <b>(2,08; 5,72)</b> NNT

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 8.1.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. tygodniu był pierwszym punktem końcowym w badaniach ATLAS, Huang 2014 oraz M03-606.

W 12. tygodniu w badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na OR=5,37, 95% CI=(3,12; 9,26), a różnicę ryzyka na RD=37,61 p.p., 95% CI=(27,43; 47,79), w badaniu Huang 2014 odpowiednio na: OR=4,69, 95% CI=(2,89; 7,61) i RD=36,81 p.p., 95% CI=(26,44; 47,19), a w badaniu M03-606 odpowiednio na: OR=2,40, 95% CI=(0,96; 6,02) i RD=20,10 p.p., 95% CI=(-0,52; 40,72). W dwóch pierwszych badaniach wykazano zatem statystycznie istotną przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W trzecim badaniu wprowadzie oszacowanie punktowe wyszło na korzyść adalimumabu, to wynik nie był istotny statystycznie (choć na granicy - dla ilorazu szans p=0,0621, zaś dla różnicy ryzyka p=0,0561).

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,54, 95%

CI=(3,25; 6,34), zaś różnicę ryzyka na RD=35 p.p., 95% CI=(28; 42)<sup>17</sup>. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

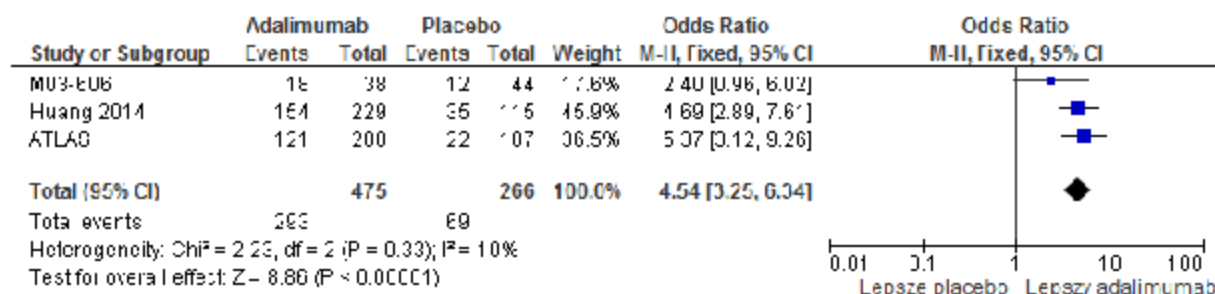
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 20 oraz na Ryc. 4 i Ryc. 5.

Tab. 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	12	121/208 (58,2%)	22/107 (20,6%)	<b>5,37</b> <b>(3,12;</b> <b>9,26)</b>	<0,000 1	<b>37,61 (27,43;</b> <b>47,79)</b>	<0,000 1	<b>2,66 NNT</b> <b>(2,09; 3,64)</b> NNT
Huang 2014	12	154/229 (67,2%)	35/115 (30,4%)	<b>4,69</b> <b>(2,89;</b> <b>7,61)</b>	<0,000 1	<b>36,81 (26,44;</b> <b>47,19)</b>	<0,000 1	<b>2,72 NNT</b> <b>(2,12; 3,78)</b> NNT
M03- 606*	12	18/38 (47,4%)	12/44 (27,3%)	2,40 (0,96; 6,02)	0,0621	20,10 (-0,52; 40,72)	0,0561	4,98 NNT (190,49 NNH; 2,46 NNT)
Wynik metaanalizy				<b>4,54 (3,25; 6,34)</b>		<b>35 (28; 42)</b>		-

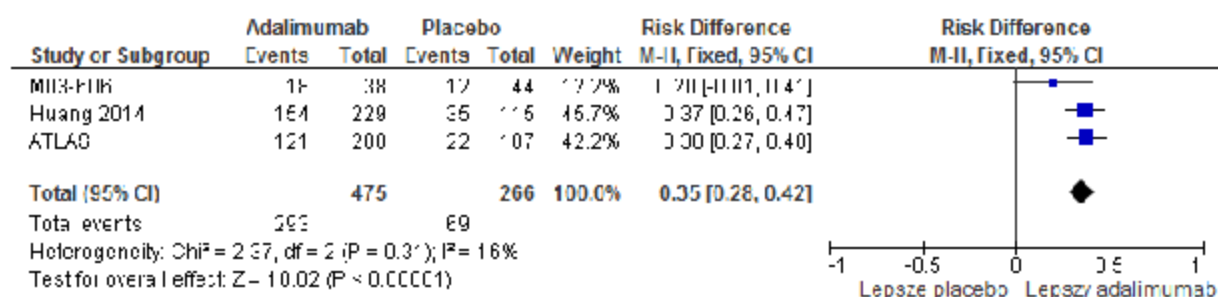
Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \*dane ze strony clinicaltrials.gov;

Ryc. 4. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



<sup>17</sup> Wyniki metaanalizy w programie Revman są szacowane w postaci ułamków (a nie punktów procentowych), do 2. miejsca po przecinku. W niniejszym opracowaniu wyniki przedstawiano w postaci p.p. i stąd w przypadku oszacowań pochodzących z metaanalizy nie można było uzyskać większej dokładności – liczby są zaokrąglone do jedności.

Ryc. 5. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 8.1.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. tygodniu był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach Calin 2004, Davis 2003 oraz van der Heijde 2006. Ponadto w badaniu SPINE obserwowano ten punkt końcowy w 12. tygodniu, ale nie jako pierwszorzędowy. Z kolei w badaniu Gorman 2002 pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany nieco inaczej niż ASAS20 (por. Tab. 13) – wyniki w 16. tygodniu przedstawiono w niniejszym opracowaniu (Tab. 21), nie uwzględniono ich jednak w metaanalizie. Dodatkowo odnaleziono wyniki dla rozpatrywanego punktu końcowego w badaniu Davis 2003 w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni.

W 12. tygodniu w badaniu Calin 2004 iloraz szans oszacowano na OR=5,00, 95% CI=(1,93; 12,98), a różnicę ryzyka na RD=36,92 p.p., 95% CI=(17,44; 56,41), w badaniu Davis 2003 odpowiednio: OR=3,75, 95% CI=(2,27; 6,20) i RD=31,36 p.p., 95% CI=(20,28; 42,45), w badaniu SPINE odpowiednio: OR=3,70, 95% CI=(1,48; 9,22) i RD=31,54 p.p., 95% CI=(10,98; 52,11), zaś w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio: OR=4,84, 95% CI=(2,47; 9,48), RD=36,94 p.p., 95% CI=(21,99; 51,89). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,15, 95% CI=(2,94; 5,85), zaś różnicę ryzyka na RD=34 p.p., 95% CI=(26; 41). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

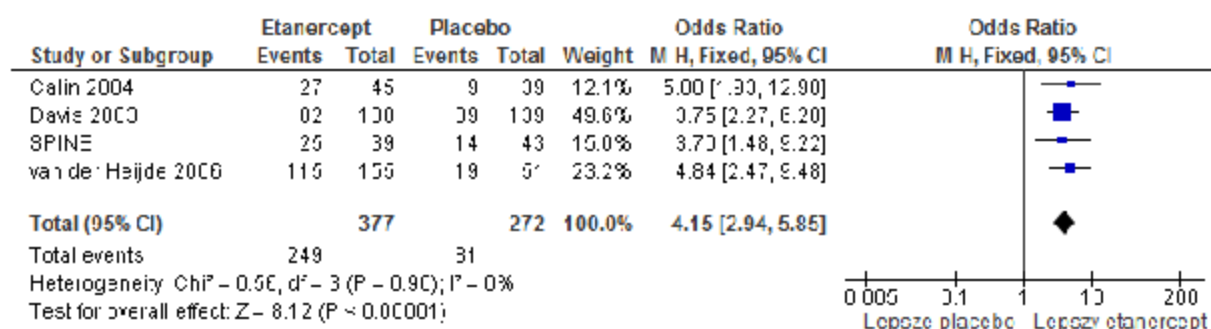
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 21 oraz na Ryc. 6 i Ryc. 7.

Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12./16. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	27/45 (60,0%)	9/39 (23,1%)	<b>5,00</b> <b>(1,93;</b> <b>12,98)</b>	0,0009	36,92 (17,44; 56,41)	0,0002	<b>2,71 NNT</b> <b>(1,77; 5,74)</b> NNT
Davis 2003	12	82/138 (59,4%)	39/139 (28,1%)	<b>3,75</b> <b>(2,27;</b> <b>6,20)</b>	<0,000 1	31,36 (20,28; 42,45)	<0,000 1	<b>3,19 NNT</b> <b>(2,36; 4,93)</b> NNT
SPINE	12	25/39 (64,1%)	14/43 (32,6%)	<b>3,70</b> <b>(1,48;</b> <b>9,22)</b>	0,0050	31,54 (10,98; 52,11)	0,0026	<b>3,17 NNT</b> <b>(1,92; 9,11)</b> NNT
van der Heijde 2006	12	115/155 (74,2%)	19/51 (37,3%)	<b>4,84</b> <b>(2,47;</b> <b>9,48)</b>	<0,000 1	36,94 (21,99; 51,89)	<0,000 1	<b>2,71 NNT</b> <b>(1,93; 4,55)</b> NNT
Wynik metaanalizy				4,15 (2,94;5,85)		34 (26; 41)		-
Gorman <sup>18</sup> 2002	16	16/20 (80,0%)	6/20 (30,0%)	<b>9,33</b> <b>(2,18;</b> <b>39,96)</b>	0,0026	50,00 (23,34; 76,66)	0,0002	<b>2,00 NNT</b> <b>(1,30; 4,28)</b> NNT

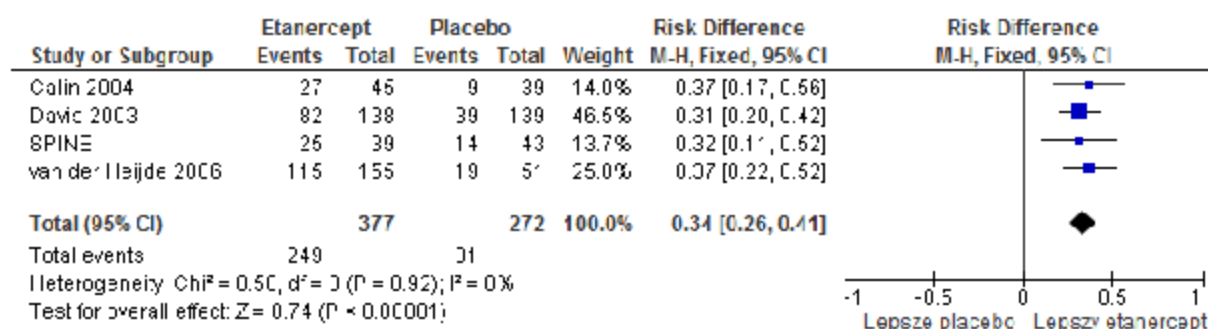
Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 6. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



<sup>18</sup> Wynik z badania Gorman 2002 nie został włączony do metaanalizy z uwagi na nieco inną definicję pierwszorzędowego punktu końcowego, zbliżoną do ASAS20, ale jednak inną (por. Tab. 13).

Ryc. 7. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=4,53, 95% CI=(2,69; 7,64), a różnicę ryzyka na OR=34,22 p.p., 95% CI=(23,44; 45,00) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	78/138 (56,5%)	31/139 (22,3%)	<b>4,53 (2,69; 7,64)</b>	<0,0001	<b>34,22 (23,44; 45,00)</b>	<0,0001	<b>2,92 NNT (2,22; 4,27) NNT</b>

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.1.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 14. tygodniu był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach Bao 2014 oraz GO-RAISE. Ponadto w badaniach tych oraz w badaniu Tam 2014 obserwowano ten punkt końcowy w 24./26. tygodniu (ale już nie jako pierwszorzędowy).

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=2,93, 95% CI=(1,64; 5,24), a różnicę ryzyka na RD=24,31 p.p., 95% CI=(11,78; 36,84), a w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=5,25, 95% CI=(2,78; 9,92) i RD=37,63 p.p., 95% CI=(25,33; 49,92). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=3,85, 95% CI=(2,51; 5,90), zaś różnicę ryzyka na RD=31 p.p., 95% CI=(18; 44). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na dość duży problem heterogeniczności pojawiający się w tej metaanalizie.

Trudno doszukać się jej przyczyny, ponieważ oba badania wydają się podobne. W przypadku wyniku w postaci różnicy ryzyka wykorzystano model efektów losowych.

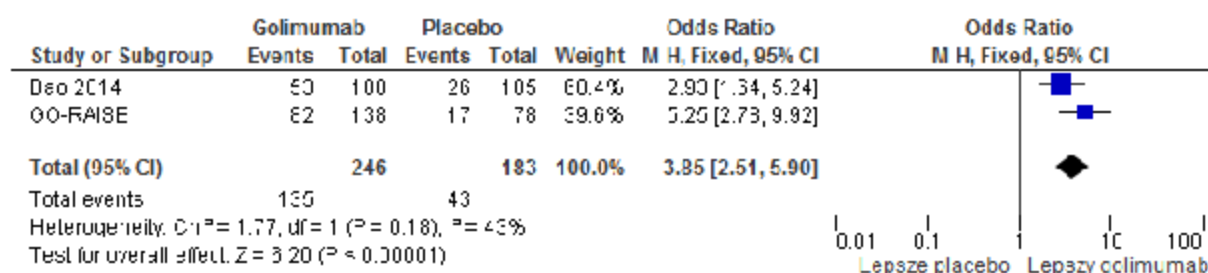
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 23 oraz na Ryc. 8 i Ryc. 9.

Tab. 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo

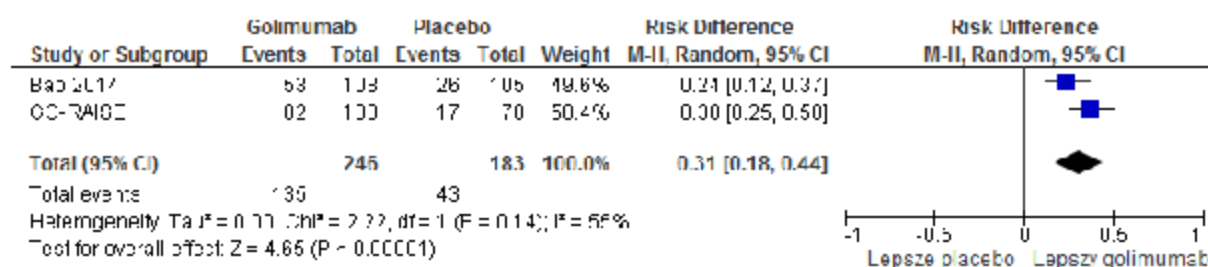
Badanie	Horyzont t [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	14	53/108 (49,1%)	26/105 (24,8%)	<b>2,93 (1,64; 5,24)</b>	0,0003	<b>24,31 (11,78; 36,84)</b>	0,0001	<b>4,11 NNT (2,71; 8,49) NNT</b>
GO-RAISE	14	82/138 (59,4%)	17/78 (21,8%)	<b>5,25 (2,78; 9,92)</b>	<0,0001	<b>37,63 (25,33; 49,92)</b>	<0,0001	<b>2,66 NNT (2,00; 3,95) NNT</b>
Wynik metaanalizy				<b>3,85 (2,51; 5,90)</b>		<b>31 (18; 44)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 8. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 9. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=3,38, 95% CI= (1,87; 6,10), a różnicę ryzyka na RD=27,14 p.p., 95% CI=(14,76; 39,53), w badaniu GO-RAISE w 24. tygodniu odpowiednio na: OR=4,21, 95% CI=(2,25; 7,86) i RD=32,72 p.p., 95% CI=(20,23; 45,21), zaś w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu odpowiednio na: OR=7,33, 95% CI=(1,63; 33,09) i RD=40,71 p.p., 95% CI=(14,27; 67,16). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=3,95, 95% CI=(2,62; 5,97), zaś różnicę ryzyka na RD=31 p.p., 95% CI=(22; 39). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

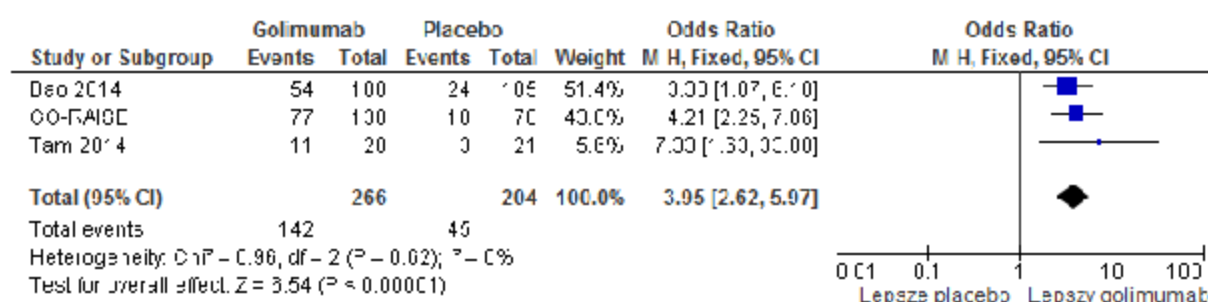
Szczegóły przedstawiono w Tab. 24 oraz na Ryc. 10 i Ryc. 11.

Tab. 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo

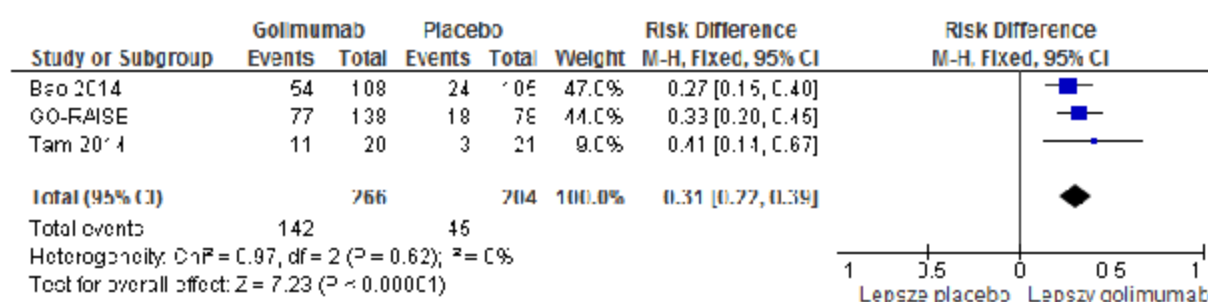
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	24	54/108 (50,0%)	24/105 (22,9%)	<b>3,38 (1,87; 6,10)</b>	0,0001	<b>27,14 (14,76; 39,53)</b>	<0,0001	<b>3,68 NNT (2,53; 6,78) NNT</b>
GO-RAISE	24	77/138 (55,8%)	18/78 (23,1%)	<b>4,21 (2,25; 7,86)</b>	<0,0001	<b>32,72 (20,23; 45,21)</b>	<0,0001	<b>3,06 NNT (2,21; 4,94) NNT</b>
Tam 2014	26	11/20 (55,0%)	3/21 (14,3%)	<b>7,33 (1,63; 33,09)</b>	0,0095	<b>40,71 (14,27; 67,16)</b>	0,0025	<b>2,46 NNT (1,49; 7,01) NNT</b>
Wynik metaanalizy				<b>3,95 (2,62; 5,97)</b>		<b>31 (22; 39)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 10. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 11. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 8.1.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 24. tygodniu był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu ASSERT. Ponadto w publikacji przedstawiono także wynik w 12. tygodniu. W badaniach Braun 2002 oraz Marzo-Ortega 2005 również obserwowano ten punkt końcowy w 10/12. tygodniu (ale już nie jako pierwszorzędowy).

W badaniu ASSERT w 12. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=6,76, 95% CI=(3,60; 12,71), a różnicę ryzyka na RD=42,46 p.p., 95% CI=(31,43; 53,49), w badaniu Braun 2002 odpowiednio na: OR=5,23, 95% CI=(1,87; 14,59) i RD=39,08 p.p., 95% CI=(17,37; 60,78), zaś w badaniu Marzo-Ortega 2005 (w 10. tygodniu) odpowiednio na: OR=6,25, 95% CI=(1,51; 25,86) i RD=42,86 p.p., 95% CI=(13,87; 71,84). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=6,12, 95% CI=(3,72; 10,10), zaś różnicę ryzyka na RD=41 p.p., 95% CI=(32; 51). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 25 oraz na Ryc. 12 i Ryc. 13.

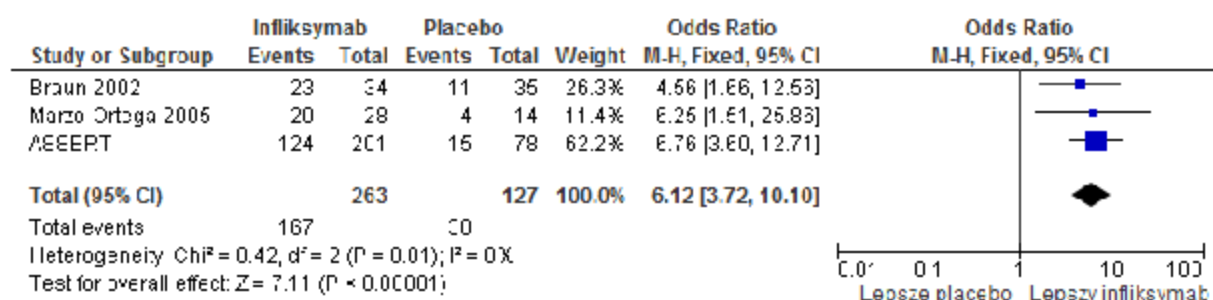
Tab. 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	12	124/201 (61,7%)	15/78 (19,2%)	<b>6,76</b> <b>(3,60;</b> <b>12,71)</b>	<0,000 1	<b>42,46</b> <b>(31,43;</b> <b>53,49)</b>	<0,000 1	<b>2,36 NNT</b> <b>(1,87; 3,18)</b> NNT
Braun 2002	12	23/34 (67,6%)	10/35 (28,6%)	<b>5,23</b> <b>(1,87;</b> <b>14,59)</b>	0,0016	<b>39,08</b> <b>(17,37;</b> <b>60,78)</b>	0,0004	<b>2,56 NNT</b> <b>(1,65; 5,76)</b> NNT
Marzo- Ortega 2005	10	20/28 (71,4%)	4/14 (28,6%)	<b>6,25</b> <b>(1,51;</b> <b>25,86)</b>	0,0114	<b>42,86</b> <b>(13,87;</b> <b>71,84)</b>	0,0038	<b>2,33 NNT</b> <b>(1,39; 7,21)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>6,12 (3,72; 10,10)</b>		<b>41 (32; 51)</b>		-

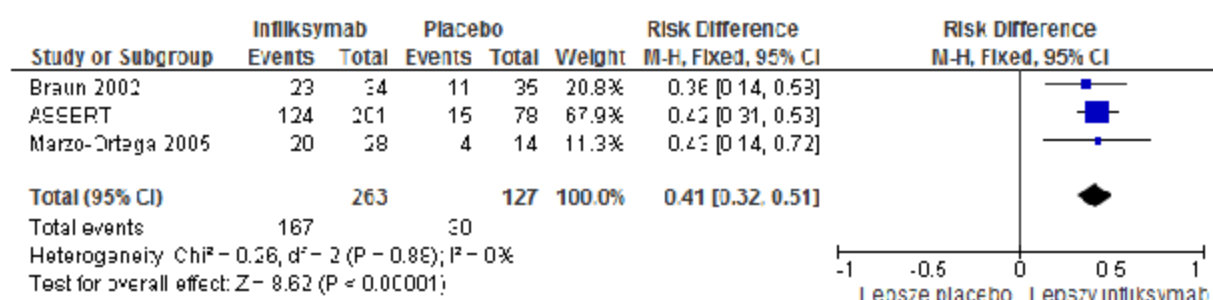
Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe



Ryc. 12. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 13. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ASSERT w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=6,62, 95% CI= (3,53; 12,44), a różnicę ryzyka na RD=41,96 p.p., 95% CI=(30,92; 53,00) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	123/201 (61,2%)	15/78 (19,2%)	<b>6,62</b> <b>(3,53;</b> <b>12,44)</b>	<0,000 1	<b>41,96</b> <b>(30,92;</b> <b>53,00)</b>	<0,000 1	<b>2,38 NNT</b> <b>(1,89; 3,23)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.1.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL

przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii. Z drugiej strony, w przypadku infliksymabu jedynym badaniem, w którym ASAS20 był pierwszorzędnym punktem końcowym było badanie ASSERT, w którym horyzont czasowy wyniósł 24 tygodnie.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs komparatory aktywne były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 27 i Tab. 28.

Tab. 27. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	10/12.
Sek vs	0,87 (0,40; 1,89)	0,96 (0,44; 2,08)	1,03 (0,46; 2,33)	0,65 (0,28; 1,53)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24.	24./26.	24
Sek vs	-	0,88 (0,37; 2,09)	1,01 (0,45; 2,25)	0,60 (0,23; 1,53)

Tab. 28. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	10/12.
Sek vs	-2,27 (-19,04; 14,50)	-1,27 (-18,26; 15,72)	1,73 (-18,30; 21,76)	-8,27 (-26,23; 9,69)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24.	24./26.	24
Sek vs	-	-1,49 (-20,16; 17,18)	1,73 (-15,72; 19,18)	-9,23 (-28,05; 9,59)

## 8.2 Odpowiedź ASAS40

### 8.2.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 16. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 36,1%, a w grupie placebo 10,8%. Oszacowane - iloraz szans [OR=4,66, 95% CI=(1,94; 11,21)] oraz różnica ryzyka [RD=25,30 p.p., 95%

CI=[12,14; 38,46]] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	26/72 (36,1%)	8/74 (10,8%)	<b>4,66</b> <b>(1,94; 11,21)</b>	0,0006	<b>25,30</b> <b>(12,14; 38,46)</b>	0,0002	<b>3,95 NNT</b> <b>(2,60; 8,24)</b> NNT

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.2.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach ATLAS i Huang 2014. Dodatkowo, w badaniu ATLAS dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na OR=4,41, 95% CI=(2,36; 8,25), a różnicę ryzyka na RD=26,82 p.p., 95% CI=(17,59; 36,05), zaś w badaniu Huang 2014 odpowiednio na: OR=7,59, 95% CI=(3,87; 14,90) i RD=34,98 p.p., 95% CI=(26,59; 43,36). Wykazano zatem statystycznie istotną przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=5,75, 95% CI=(3,64; 9,09), zaś różnicę ryzyka na RD=31 p.p., 95% CI=(25; 37). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

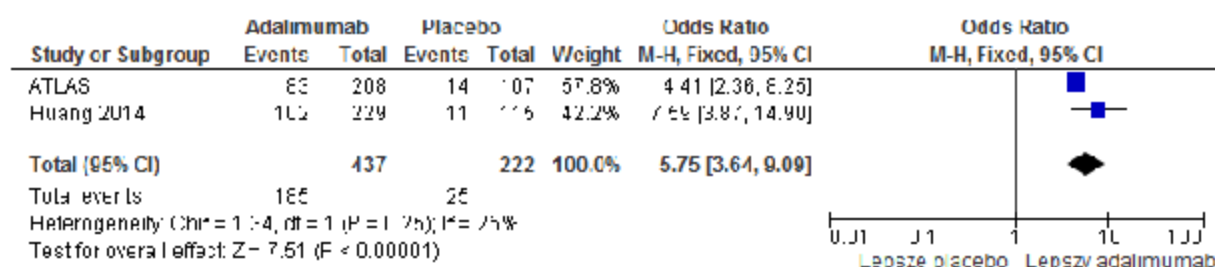
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 30 oraz na Ryc. 14 i Ryc. 15.

Tab. 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

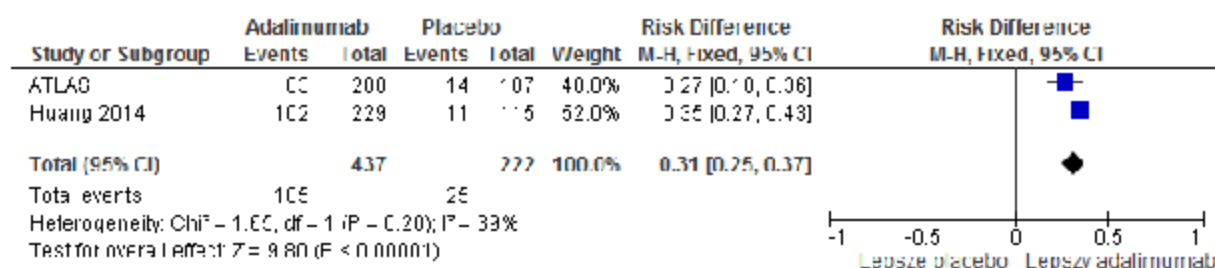
Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	12	83/208 (39,9%)	14/107 (13,1%)	<b>4,41</b> (2,36; 8,25)	<0,000 1	<b>26,82</b> (17,59; 36,05)	<0,000 1	<b>3,73 NNT</b> (2,77; 5,68) NNT
Huang 2014	12	102/229 (44,5%)	11/115 (9,6%)	<b>7,59</b> (3,87; 14,90)	<0,000 1	<b>34,98</b> (26,59; 43,36)	<0,000 1	<b>2,86 NNT</b> (2,31; 3,76) NNT
Wynik metaanalizy				<b>5,75 (3,64; 9,09)</b>		<b>31 (25; 37)</b>		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p

Ryc. 14. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 15. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=4,32, 95% CI=(2,31; 8,09), a różnicę ryzyka na RD=26,34 p.p., 95% CI=(17,12; 35,56) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	82/208 (39,4%)	14/107 (13,1%)	<b>4,32</b> (2,31; 8,09)	<0,000 1	<b>26,34</b> (17,12; 35,56)	<0,000 1	<b>3,80 NNT</b> (2,81; 5,84) NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.2.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach Davis 2003, SPINE i van der Heijde 2006. Dodatkowo, w badaniu Davis 2003 dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu Davis 2003 iloraz szans oszacowano na OR=4,34, 95% CI=(2,46; 7,64), a różnicę ryzyka na RD=29,10 p.p., 95% CI=(18,82; 39,38), w badaniu SPINE odpowiednio na: OR=2,55, 95% CI=(0,99; 6,59) i RD=20,33 p.p., 95% CI=(0,29; 40,38), zaś w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio na: OR=5,03, 95% CI=(2,40; 10,55) i RD=36,50 p.p., 95% CI=(22,79; 50,20). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo (z wyjątkiem oszacowania ilorazu szans w badaniu SPINE, przy czym wynik był na granicy - p = 0,0533).

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,14, 95% CI=(2,77; 6,21), zaś różnicę ryzyka na RD=30 p.p., 95% CI=(22; 38). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

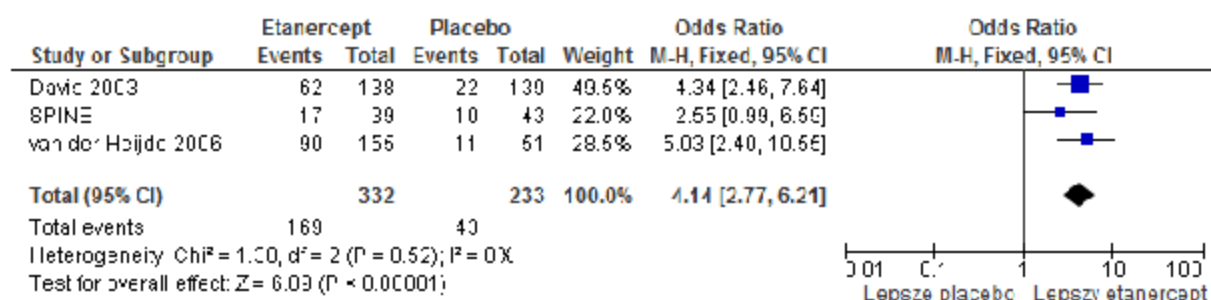
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 32 oraz na Ryc. 16 i Ryc. 17.

Tab. 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

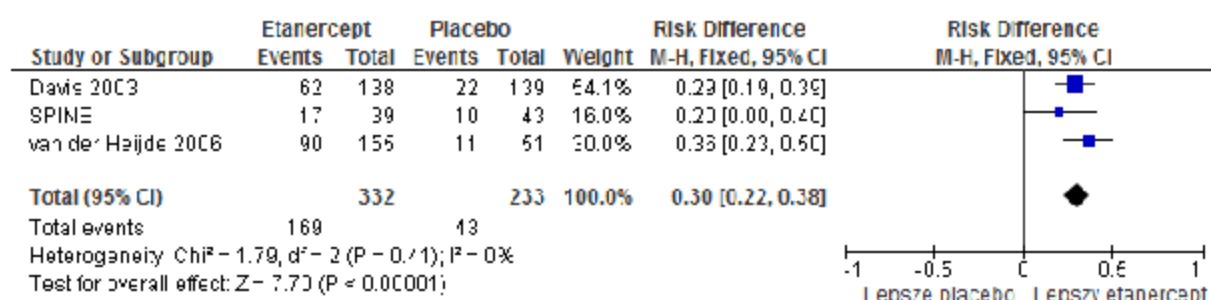
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	12	62/138 (44,9%)	22/139 (15,8%)	<b>4,34</b> (2,46; 7,64)	<0,000 1	<b>29,10</b> (18,82; 39,38)	<0,000 1	<b>3,44 NNT</b> (2,54; 5,31) NNT
SPINE	12	17/39 (43,6%)	10/43 (23,3%)	2,55 (0,99; 6,59)	0,0533	<b>20,33</b> (0,29; 40,38)	0,0467	<b>4,92 NNT</b> (2,48; 341,84) NNT
van der Heijde 2006	12	90/155 (58,1%)	11/51 (21,6%)	<b>5,03</b> (2,40; 10,55)	<0,000 1	<b>36,50</b> (22,79; 50,20)	<0,000 1	<b>2,74 NNT</b> (1,99; 4,39) NNT
Wynik metaanalizy				<b>4,14</b> (2,77; 6,21)		<b>30</b> (22; 38)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 16. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 17. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na 5,15, 95% CI=(2,86; 9,28), a różnicę ryzyka na 31,26 p.p., 95% CI=(21,18; 41,33) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	62/138 (44,9%)	19/139 (13,7%)	<b>5,15 (2,86; 9,28)</b>	<0,0001	<b>31,26 (21,18; 41,33)</b>	<0,0001	<b>3,20 NNT (2,42; 4,72) NNT</b>

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

### 8.2.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 14. tygodniu oraz w 24. tygodniu został przedstawiony w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu iloraz szans oszacowano na 5,16, 95% CI=(2,41; 11,05), a różnicę ryzyka na 25,66 p.p., 95% CI=(15,05; 36,27), zaś w badaniu GO-RAISE

odpowiednio na: 4,49, 95% CI=(2,23; 9,04) i 29,54 p.p., 95% CI=(18,01; 41,08). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na 4,78, 95% CI=(2,85; 8,01), zaś różnicę ryzyka na 28 p.p., 95% CI=(20; 35). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

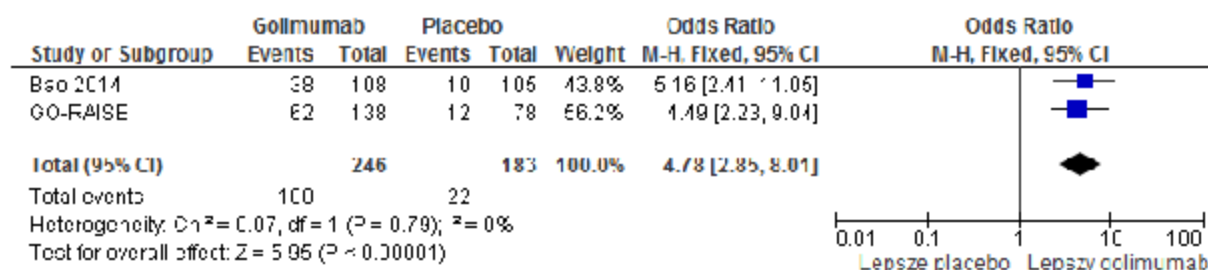
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 34 oraz Ryc. 18 i Ryc. 19.

Tab. 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	14	38/108 (35,2%)	10/105 (9,5%)	<b>5,16</b> <b>(2,41;</b> <b>11,05)</b>	<0,000 1	<b>25,66</b> <b>(15,05;</b> <b>36,27)</b>	<0,0001	<b>3,90 NNT</b> <b>(2,76; 6,65)</b> NNT
GO-RAISE	14	62/138 (44,9%)	12/78 (15,4%)	<b>4,49</b> <b>(2,23;</b> <b>9,04)</b>	<0,000 1	<b>29,54</b> <b>(18,01;</b> <b>41,08)</b>	<0,0001	<b>3,38 NNT</b> <b>(2,43; 5,55)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>4,78 (2,85; 8,01)</b>		<b>28 (20; 35)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 18. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 19. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=3,25, 95% CI=(1,63; 6,48), a różnicę ryzyka na RD=20,00 p.p., 95% CI=(8,99; 31,01), zaś w badaniu GO-RAISE

odpowiednio na: OR=4,23, 95% CI=(2,10; 8,53) i RD=28,09 p.p., 95% CI=(16,58; 39,61). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=3,72, 95% CI=(2,28; 6,08), zaś różnicę ryzyka na RD=24 p.p., 95% CI=(16; 32). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

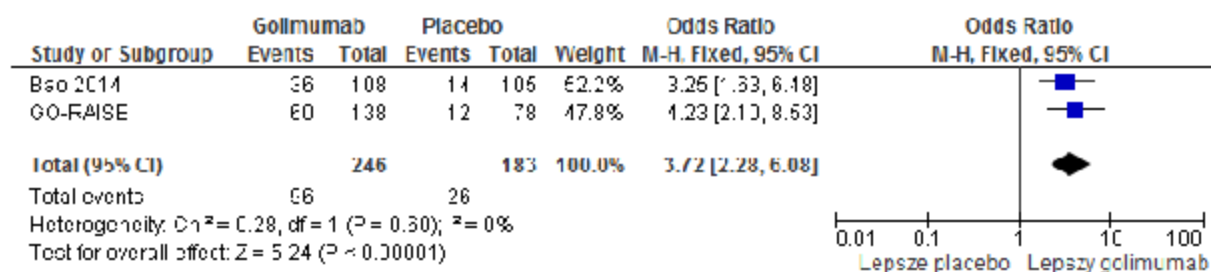
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 35 oraz na Ryc. 20 i Ryc. 21.

Tab. 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo

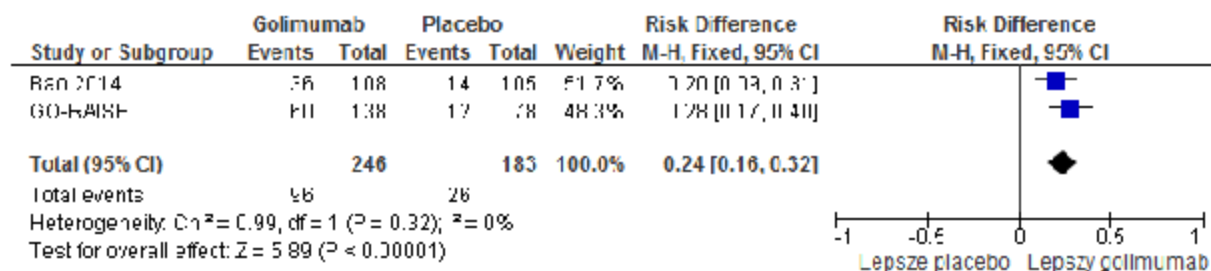
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	24	36/108 (33,3%)	14/105 (13,3%)	<b>3,25 (1,63; 6,48)</b>	0,0008	<b>20,00 (8,99; 31,01)</b>	0,0004	<b>5,00 NNT (3,22; 11,13) NNT</b>
GO-RAISE	24	60/138 (43,5%)	12/78 (15,4%)	<b>4,23 (2,10; 8,53)</b>	0,0001	<b>28,09 (16,58; 39,61)</b>	<0,0001	<b>3,56 NNT (2,52; 6,03) NNT</b>
Wynik metaanalizy				<b>3,72 (2,28; 6,08)</b>		<b>24 (16; 32)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 20. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 21. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka





### 8.2.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS został przedstawiony w badaniu ASSERT zarówno w 12., jak i 24. tygodniu.

W 12. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=6,60, 95% CI=(3,22; 13,55), a różnicę ryzyka na RD=36,43 p.p., 95% CI=(26,29; 46,57), zaś w 24. tygodniu na odpowiednio: OR=6,60, 95% CI=(3,12; 13,95) i RD=34,73 p.p., 95% CI=(24,84; 44,62). Wyniki w obu horyzontach czasowych były zbliżone i wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 36 i Tab. 37.

Tab. 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	12	99/201 (49,3%)	10/78 (12,8%)	<b>6,60</b> <b>(3,22;</b> <b>13,55)</b>	<0,00 01	<b>36,43</b> <b>(26,29;</b> <b>46,57)</b>	<0,0 001	<b>2,74 NNT</b> <b>(2,15; 3,80)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	93/201 (46,3%)	9/78 (11,5%)	<b>6,60</b> <b>(3,12;</b> <b>13,95)</b>	<0,000 1	<b>34,73</b> <b>(24,84;</b> <b>44,62)</b>	<0,000 1	<b>2,88 NNT</b> <b>(2,24; 4,03)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.2.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzontie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzontie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs komparatory aktywne były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 38 i Tab. 39.

Tab. 38. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS 40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	0,81 (0,30; 2,18)	1,13 (0,43; 2,96)	0,97 (0,35; 2,70)	0,71 (0,23; 2,19)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	1,08 (0,37; 3,17)	0,90 (0,31; 2,60)	1,25 (0,46; 3,42)	0,71 (0,22; 2,24)

Tab. 39. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	-5,70 (-20,16; 8,76)	-4,70 (-20,10; 10,70)	-2,70 (-17,85; 12,45)	-11,13 (-27,74; 5,48)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	-1,04 (-17,11; 15,03)	-5,96 (-22,53; 10,61)	1,30 (-14,10; 16,70)	-9,43 (-25,89; 7,03)

## 8.3 Odpowiedź ASAS5/6

### 8.3.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w pięciu z sześciu domen w 16. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 43,1%, a w grupie placebo 8,1%. Oszacowane - iloraz szans [OR=8,57, 95% CI=(3,29; 22,30)] oraz różnica ryzyka [RD=34,95 p.p., 95% CI=(21,93; 47,97)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	31/72 (43,1%)	6/74 (8,1%)	<b>8,57 (3,29; 22,30)</b>	<0,0001	<b>34,95 (21,93; 47,97)</b>	<0,0001	<b>2,86 NNT (2,08; 4,56) NNT</b>

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.3.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w pięciu z sześciu domen w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach ATLAS i Huang 2014. Dodatkowo, w badaniu ATLAS dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na OR=6,27, 95% CI=(3,36; 11,71), a różnicę ryzyka na RD=35,47 p.p., 95% CI=(26,15; 44,80), zaś w badaniu Huang 2014 odpowiednio na: OR=9,14, 95% CI=(4,93; 16,94) i RD=43,72 p.p., 95% CI=(34,94; 52,50). Wykazano zatem statystycznie istotną przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=7,60, 95% CI=(4,91; 11,78), zaś różnicę ryzyka na RD=40 p.p., 95% CI=(33; 46). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

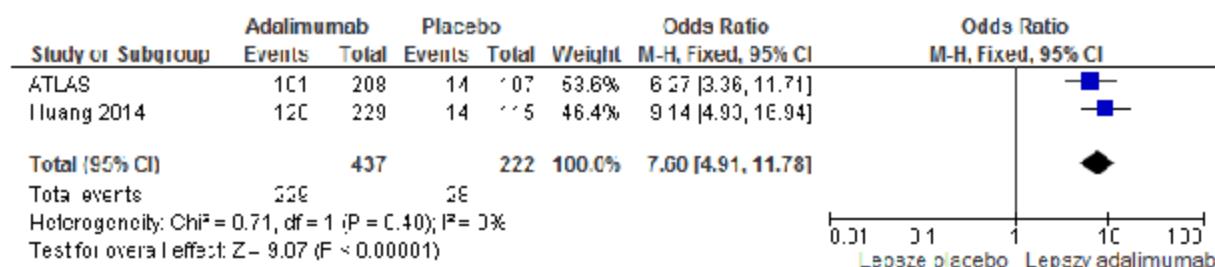
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 41 oraz na Ryc. 22 i Ryc. 23.

Tab. 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

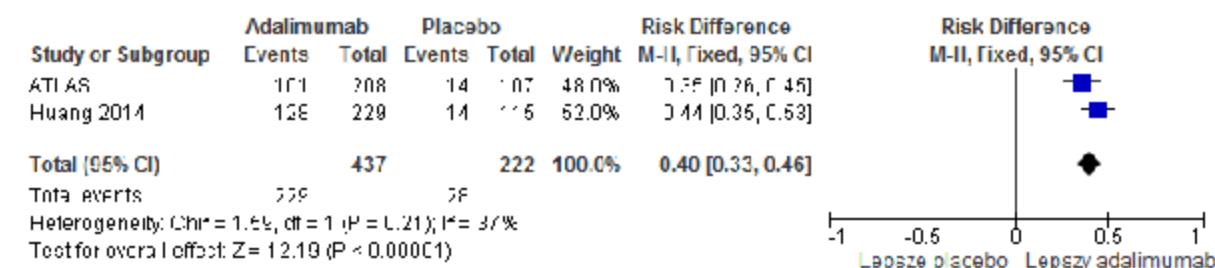
Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	12	101/208 (48,6%)	14/107 (13,1%)	<b>6,27 (3,36; 11,71)</b>	<0,0001	<b>35,47 (26,15; 44,80)</b>	<0,0001	<b>2,82 NNT (2,23; 3,82) NNT</b>
Huang 2014	12	128/229 (55,9%)	14/115 (12,2%)	<b>9,14 (4,93; 16,94)</b>	<0,0001	<b>43,72 (34,94; 52,50)</b>	<0,0001	<b>2,29 NNT (1,90; 2,86) NNT</b>
Wynik metaanalizy				<b>7,60 (4,91; 11,78)</b>		<b>40 (33; 46)</b>		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 22. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 23. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=5,85, 95% CI=(3,08; 11,10), a różnicę ryzyka na RD=32,56 p.p., 95% CI=(23,40; 41,73) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	93/208 (44,7%)	13/107 (12,1%)	<b>5,85</b> <b>(3,08;</b> <b>11,10)</b>	<0,000 1	<b>32,56</b> <b>(23,40;</b> <b>41,73)</b>	<0,000 1	<b>3,07 NNT</b> <b>(2,40; 4,27)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.3.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w pięciu z sześciu domem w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach Davis 2003, SPINE i van der Heijde 2006. Dodatkowo, w badaniu Davis 2003 dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

Należy podkreślić, że w badaniu Davis 2003 obserwowano tzw. zmodyfikowany ASAS5/6. Zwykła definicja (por. [APD], rozdz. 5.2]) została nieco zaostrzona – dodatkowo należało wykazać przynajmniej 20% poprawę w globalnej ocenie zdrowia przez pacjenta, bólu, niepełnosprawności funkcjonalnej lub bezwzględną poprawę o przynajmniej 10 jednostek w zapaleniu kręgosłupa. Niemniej, porównując wyniki tego badania z pozostałymi nie wydaje się, żeby modyfikacja wprowadzała duże zmiany.

W 12. tygodniu w badaniu Davis 2003 iloraz szans oszacowano na OR=6,23, 95% CI=(3,20; 12,12), a różnicę ryzyka na RD=29,78 p.p., 95% CI=(20,31; 39,25), w badaniu SPINE odpowiednio na: OR=5,29, 95% CI=(1,05; 26,68) i RD=15,86 p.p., 95% CI=(1,71; 30,01), zaś w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio na: OR=6,26, 95% CI=(3,09; 12,67) i RD=42,87 p.p., 95% CI=(28,67; 57,08). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=6,15, 95% CI=(3,87; 9,79), zaś różnicę ryzyka na RD=30 p.p., 95% CI=(16; 43). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na dość duży problem heterogeniczności pojawiający się w tej metaanalizie w przypadku wyniku w postaci różnicy ryzyka (wykorzystano z tego powodu model efektów losowych). O ile oszacowania ilorazu szans są zbliżone we wszystkich badaniach, o tyle oszacowania różnicy ryzyka są różne. W szczególności wysokie odsetki zdarzeń odnotowano w największym badaniu – van der Heijde 2006 zarówno w grupie stosującej lek, jak i placebo. Z kolei najniższe w najmniejszym badaniu – SPINE. Różnice w tym ostatnim badaniu mogą wynikać z dawkowania leku raz w tygodniu (w dawce 50 mg) w porównaniu z dawkowaniem dwa razy w tygodniu (w dawce po 25 mg) w pozostałych dwóch badaniach.

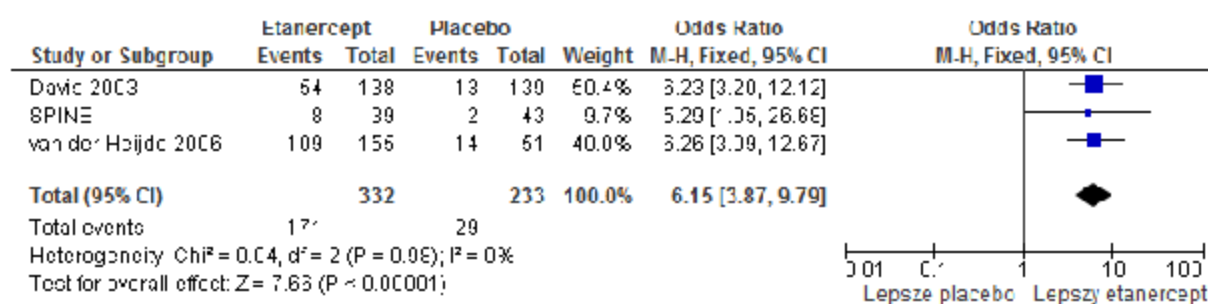
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 43 oraz na Ryc. 24 i Ryc. 25.

Tab. 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

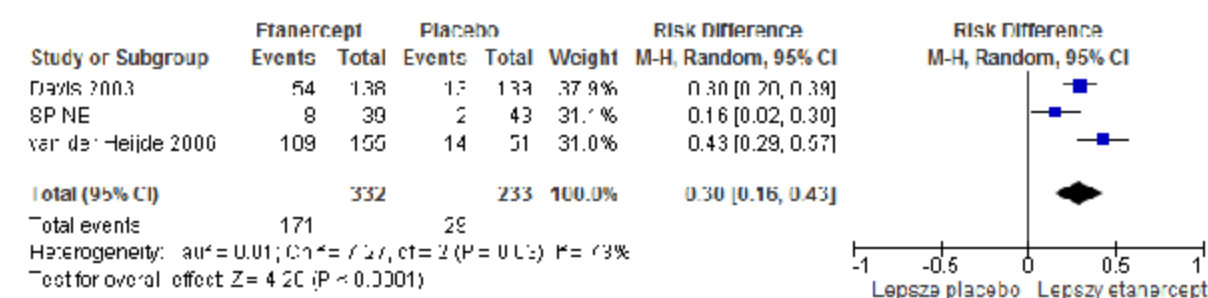
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	12	54/138 (39,1%)	13/139 (9,4%)	<b>6,23</b> (3,20; 12,12)	<0,000 1	<b>29,78</b> (20,31; 39,25)	<0,000 1	<b>3,36 NNT</b> (2,55; 4,92) NNT
SPINE	12	8/39 (20,5%)	2/43 (4,7%)	<b>5,29</b> (1,05; 26,68)	0,0436	<b>15,86 (1,71; 30,01)</b>	0,0280	<b>6,30 NNT</b> (3,33; 58,43) NNT
van der Heijde 2006	12	109/155 (70,3%)	14/51 (27,5%)	<b>6,26</b> (3,09; 12,67)	<0,000 1	<b>42,87</b> (28,67; 57,08)	<0,000 1	<b>2,33 NNT</b> (1,75; 3,49) NNT
Wynik metaanalizy				<b>6,15 (3,87; 9,79)</b>		<b>30 (16; 43)</b>		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 24. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 25. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na 6,61, 95% CI=(3,26; 13,41), a różnicę ryzyka na 28,32 p.p., 95% CI=(19,13; 37,51) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	50/138 (36,2%)	11/139 (7,9%)	<b>6,61</b> <b>(3,26;</b> <b>13,41)</b>	<0,000 1	<b>28,32</b> <b>(19,13;</b> <b>37,51)</b>	<0,000 1	<b>3,53 NNT</b> <b>(2,67; 5,23)</b> NNT

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.3.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w pięciu z sześciu domen w 14. tygodniu oraz w 24. tygodniu został przedstawiony w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=4,62, 95% CI=(2,40; 8,88), a różnicę ryzyka na RD=30,13 p.p., 95% CI=(18,50; 41,77), zaś w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=12,00, 95% CI=(4,89; 29,43) i RD=42,31 p.p., 95% CI=(32,08; 52,53). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=7,08, 95% CI=(2,77; 18,10), zaś różnicę ryzyka na RD=37 p.p., 95% CI=(24; 49). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na duże ryzyko heterogeniczności pojawiające się w tej metaanalizie. Zmienność wyniku z różnic w oszacowanym odsetku zdarzeń w grupie stosującej placebo, trudno jednak doszukać się jej przyczyny, ponieważ oba badania wydają się podobne. Z powodu stwierdzonej heterogeniczności wykorzystano model efektów losowych.

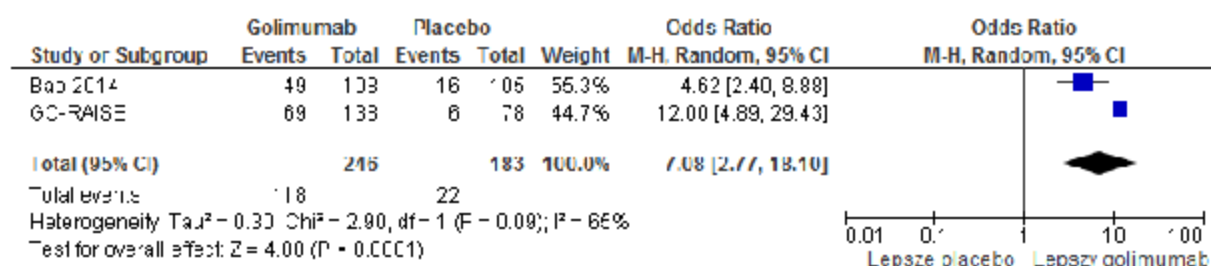
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 45 oraz na Ryc. 26 i Ryc. 27.

Tab. 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo

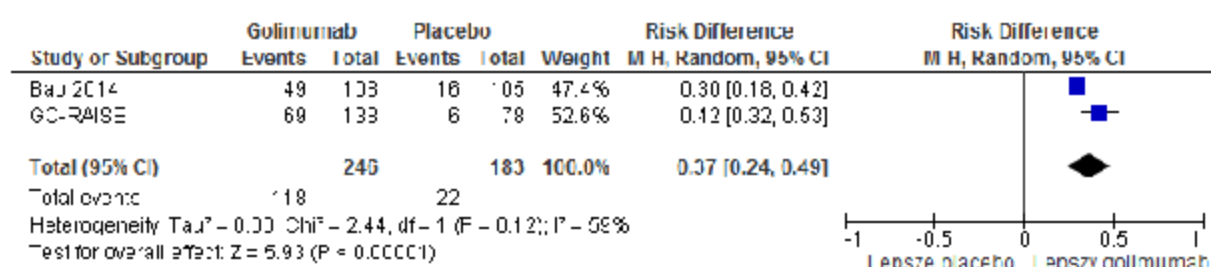
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	14	49/108 (45,4%)	16/105 (15,2%)	<b>4,62 (2,40;</b> <b>8,88)</b>	<0,0 001	<b>30,13</b> <b>(18,50;</b> <b>41,77)</b>	<0,00 01	<b>3,32 NNT</b> <b>(2,39; 5,41)</b> NNT
GO-RAISE	14	69/138 (50,0%)	6/78 (7,7%)	<b>12,00 (4,89;</b> <b>29,43)</b>	<0,0 001	<b>42,31</b> <b>(32,08;</b> <b>52,53)</b>	<0,00 01	<b>2,36 NNT</b> <b>(1,90; 3,12)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>7,08 (2,77; 18,10)</b>		<b>37 (24; 49)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 26. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 27. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=4,98, 95% CI=(2,56; 9,69), a różnicę ryzyka na RD=31,08 p.p., 95% CI=(19,55; 42,62), zaś w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=6,61, 95% CI=(3,14; 13,89) i RD=36,45 p.p., 95% CI=(25,29; 47,62). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=5,69, 95% CI=(3,47; 9,34), zaś różnicę ryzyka na RD=34 p.p., 95% CI=(26; 42). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 46 oraz na Ryc. 28 i Ryc. 29.

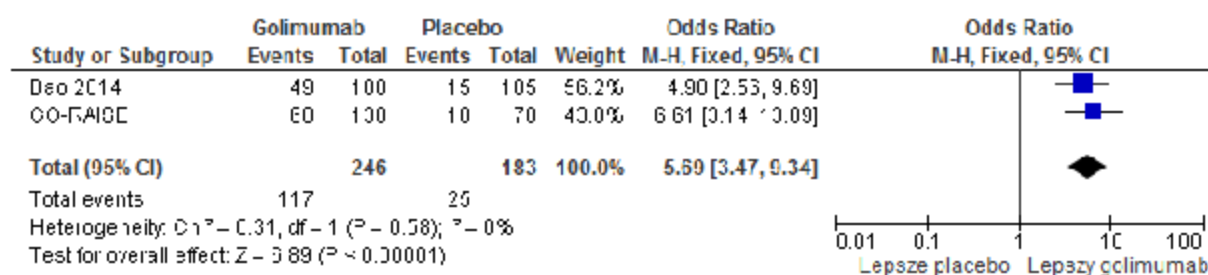
Tab. 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	24	49/108 (45,4%)	15/105 (14,3%)	<b>4,98 (2,56; 9,69)</b>	<0,0001	<b>31,08 (19,55; 42,62)</b>	<0,0001	<b>3,22 NNT (2,35; 5,11)</b>
GO-RAISE	24	68/138 (49,3%)	10/78 (12,8%)	<b>6,61 (3,14; 13,89)</b>	<0,0001	<b>36,45 (25,29; 47,62)</b>	<0,0001	<b>2,74 NNT (2,10; 3,95)</b>
Wynik metaanalizy				<b>5,69 (3,47; 9,34)</b>		<b>34 (26; 42)</b>		

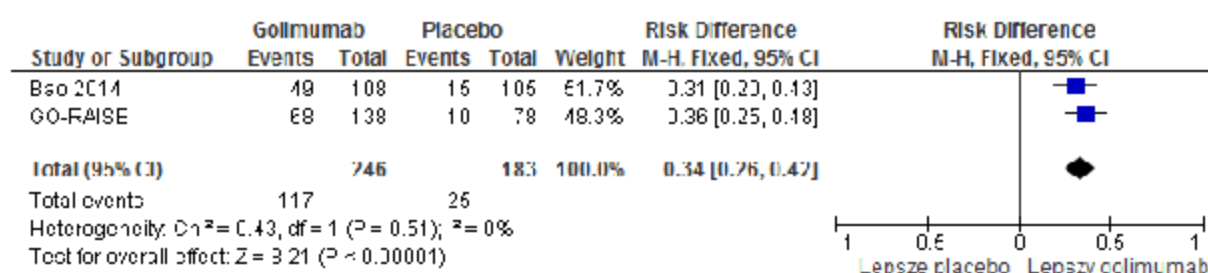
Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe



Ryc. 28. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 29. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 8.3.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w pięciu z sześciu domen został przedstawiony w badaniu ASSERT w 24. tygodniu.

Iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na  $OR=11,19$ , 95%  $CI=(4,65; 26,92)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=40,57$  p.p., 95%  $CI=(31,47; 49,66)$ . Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	97/201 (48,3%)	6/78 (7,7%)	<b>11,19</b> <b>(4,65;</b> <b>26,92)</b>	<0,000 1	<b>40,57</b> <b>(31,47;</b> <b>49,66)</b>	<0,000 1	<b>2,47 NNT</b> <b>(2,01; 3,18)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.3.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę

efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs komparatory aktywne były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 48 i Tab. 49.

Tab. 48. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	-
Sek vs	1,13 (0,39; 3,23)	1,39 (0,48; 4,04)	1,21 (0,32; 4,62)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	1,46 (0,46; 4,63)	1,30 (0,39; 4,26)	1,51 (0,51; 4,42)	0,77 (0,21; 2,81)

Tab. 49. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	-
Sek vs	-5,05 (-19,60; 9,50)	4,95 (-13,81; 23,71)	-2,05 (-20,10; 16,00)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	2,39 (-13,53; 18,31)	6,63 (-9,31; 22,57)	0,95 (-14,33; 16,23)	-5,62 (-21,50; 10,26)

## 8.4 Odpowiedź ASAS – częściowa remisja

### 8.4.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję według ASAS (ASAS PR) w 16. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 13,9%, a w grupie placebo 4,1%. Oszacowane iloraz szans [OR=3,82, 95% CI=(1,01; 14,50)] oraz różnica ryzyka [RD=9,83 p.p., 95% CI=(0,67; 19,00)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	10/72 (13,9%)	3/74 (4,1%)	<b>3,82</b> <b>(1,01;</b> <b>14,50)</b>	0,049 1	<b>9,83 (0,67;</b> <b>19,00)</b>	0,0355	<b>10,17 NNT</b> <b>(5,26;</b> <b>149,39) NNT</b>

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.4.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję według ASAS w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach ATLAS i Huang 2014. Dodatkowo, w badaniu ATLAS dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na 6,71, 95% CI=(2,34; 19,25), a różnicę ryzyka na 16,93 p.p., 95% CI=(10,36; 23,51), zaś w badaniu Huang 2014 odpowiednio na: 7,75, 95% CI=(2,72; 22,05) i 18,36 p.p., 95% CI=(12,04; 24,67). Wykazano zatem statystycznie istotną przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na 7,23, 95% CI=(3,44; 15,18), zaś różnicę ryzyka na 18 p.p., 95% CI=(13; 22). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

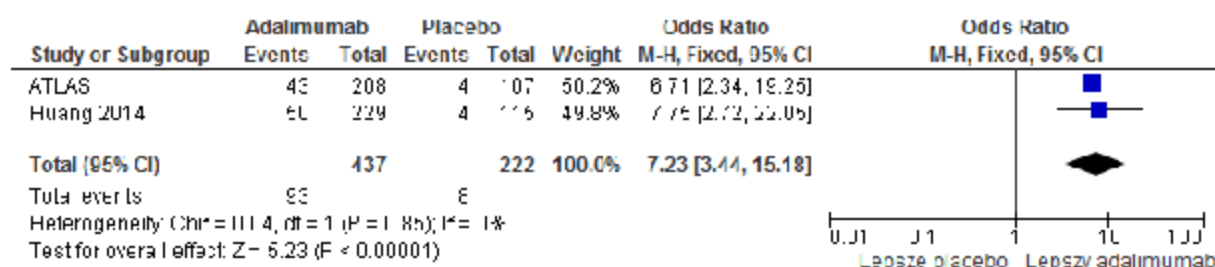
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 51 oraz na Ryc. 30 i Ryc. 31.

Tab. 51. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

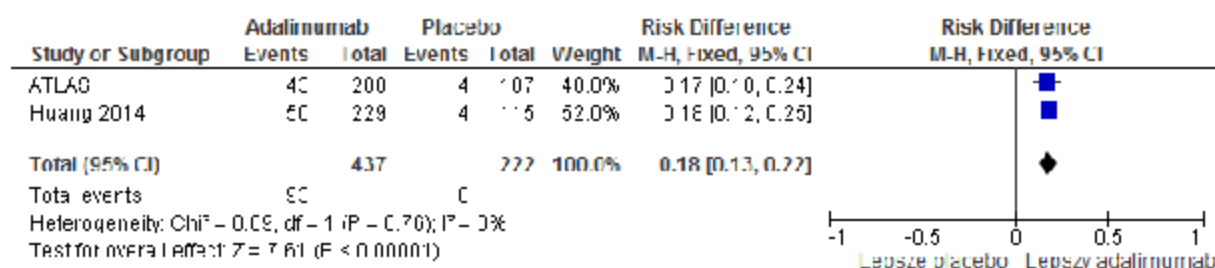
Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	gOR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	12	43/208 (20,7%)	4/107 (3,7%)	<b>6,71</b> (2,34; 19,25)	0,0004	<b>16,93</b> (10,36; 23,51)	<0,0001	<b>5,91 NNT</b> (4,25; 9,65) NNT
Huang 2014	12	50/229 (21,8%)	4/115 (3,5%)	<b>7,75</b> (2,72; 22,05)	0,0001	<b>18,36</b> (12,04; 24,67)	<0,0001	<b>5,45 NNT</b> (4,05; 8,30) NNT
Wynik metaanalizy				<b>7,23 (3,44; 15,18)</b>		<b>18 (13; 22)</b>		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 30. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 31. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=4,78, 95% CI=(1,97; 11,60), a różnicę ryzyka na RD=16,51 p.p., 95% CI=(9,38; 23,64) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	46/208 (22,1%)	6/107 (5,6%)	<b>4,78</b> <b>(1,97;</b> <b>11,60)</b>	0,0005	<b>16,51 (9,38;</b> <b>23,64)</b>	<0,000 1	<b>6,06 NNT</b> <b>(4,23; 10,66)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.4.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję według ASAS w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach SPINE i van der Heijde 2006. Dodatkowo, w badaniu Davis 2003 dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu SPINE iloraz szans oszacowano na OR=4,48, 95% CI=(0,87; 23,07), a różnicę ryzyka na RD=13,30 p.p., 95% CI=(-0,29; 26,89), a w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio na: OR=7,40, 95% CI=(2,20; 24,92) i RD=25,73 p.p., 95% CI=(15,97; 35,49). W drugim badaniu wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo, w pierwszym zaś wynik ilorazu ryzyka był na granicy istotności (p = 0,0551).

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=6,42, 95% CI=(2,42; 17,01), zaś różnicę ryzyka na RD=20 p.p., 95% CI=(8; 32). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić uwagę na dość duży problem heterogeniczności pojawiający się w metaanalizie w przypadku oszacowania różnicy ryzyka – wykorzystano z tego powodu model efektów losowych. Różnica w wynikach między badaniami może wynikać po pierwsze z liczebności populacji w badaniach – w SPINE uczestniczyło znacznie mniej pacjentów, jak i z różnego dawkowania leku (50 mg raz w tygodniu vs 25 mg dwa razy w tygodniu).

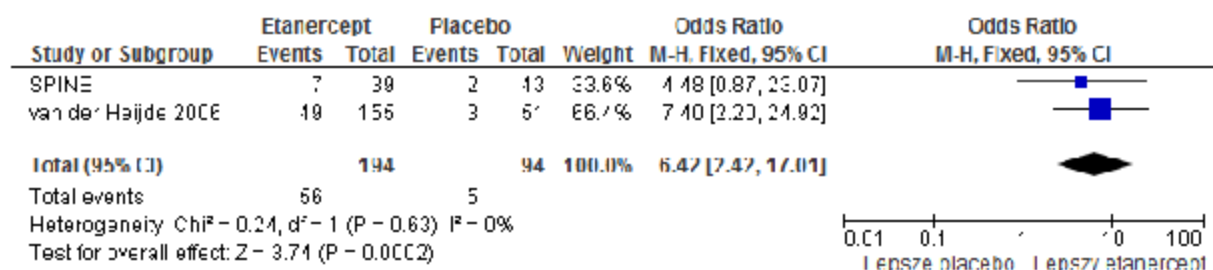
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 53 oraz Ryc. 32 i Ryc. 33.

Tab. 53. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

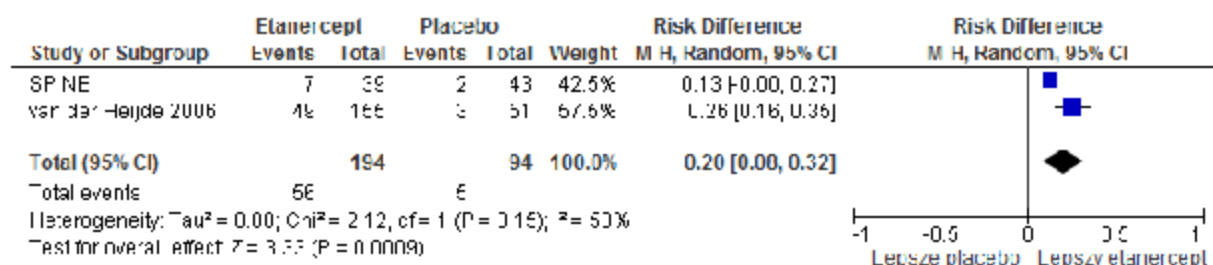
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	7/39 (17,9%)	2/43 (4,7%)	4,48 (0,87; 23,07)	0,0726	13,30 (-0,29; 26,89)	0,0551	7,52 NNT (342,00 NNH; 3,72 NNT)
van der Heijde 2006	12	49/155 (31,6%)	3/51 (5,9%)	<b>7,40 (2,20;</b> <b>24,92)</b>	0,0012	<b>25,73</b> <b>(15,97;</b> <b>35,49)</b>	<0,000 1	<b>3,89 NNT</b> <b>(2,82; 6,26)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>6,42 (2,42; 17,01)</b>		<b>20 (8; 32)</b>		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, którym poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 32. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 33. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=4,43, 95% CI=(1,74; 11,26), a różnicę ryzyka na RD=12,35 p.p., 95% CI=(5,27; 19,43) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	23/138 (16,7%)	6/139 (4,3%)	<b>4,43 (1,74; 11,26)</b>	0,0017	<b>12,35 (5,27; 19,43)</b>	0,0006	<b>8,10 NNT (5,15; 18,96) NNT</b>

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

#### 8.4.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję według ASAS w 14. tygodniu oraz w 24. tygodniu został przedstawiony w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=19,43, 95% CI=(2,54; 148,87), a różnicę ryzyka na 14,79 p.p., 95% CI=(7,67; 21,90), zaś w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=5,58, 95% CI=(1,89; 16,46) i 18,06 p.p., 95% CI=(9,48; 26,64). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=8,06, 95% CI=(3,15; 20,63), zaś różnicę ryzyka na 16 p.p., 95% CI=(11; 22). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

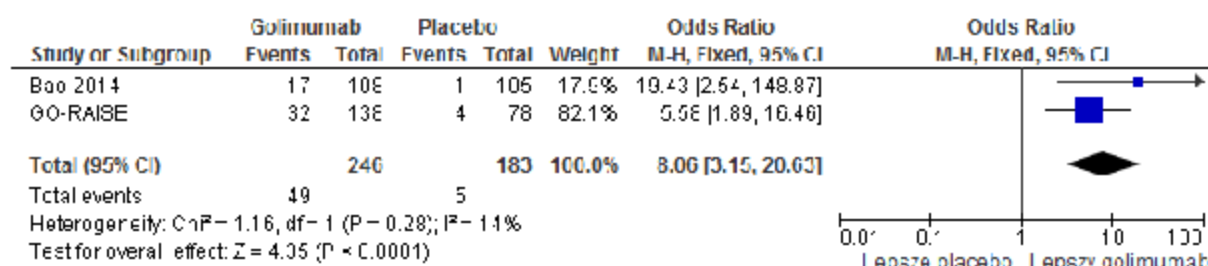
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 55 oraz na Ryc. 34 i Ryc. 35.

Tab. 55. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo

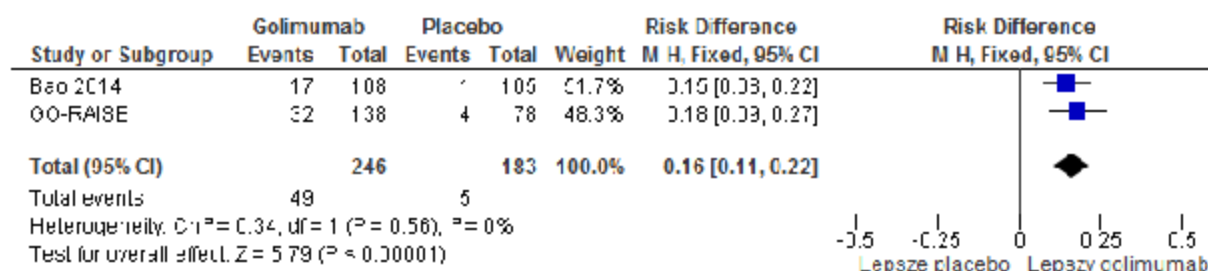
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	14	17/108 (15,7%)	1/105 (1,0%)	<b>19,43 (2,54; 148,87)</b>	0,0043	<b>14,79 (7,67; 21,90)</b>	<0,0001	<b>6,76 NNT (4,57; 13,03) NNT</b>
GO-RAISE	14	32/138 (23,2%)	4/78 (5,1%)	<b>5,58 (1,89; 16,46)</b>	0,0018	<b>18,06 (9,48; 26,64)</b>	<0,0001	<b>5,54 NNT (3,75; 10,54) NNT</b>
Wynik metaanalizy				<b>8,06 (3,15; 20,63)</b>		<b>16 (11; 22)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 34. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 35. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=7,73, 95% CI=(2,22; 26,88), a różnicę ryzyka na 15,66 p.p., 95% CI=(7,67; 23,65) zaś w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=6,29, 95% CI=(2,14; 18,45) i 20,23 p.p., 95% CI=(11,48; 28,99). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=6,85, 95% CI=(3,03; 15,49), zaś różnicę ryzyka na 18 p.p., 95% CI=(12; 24). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

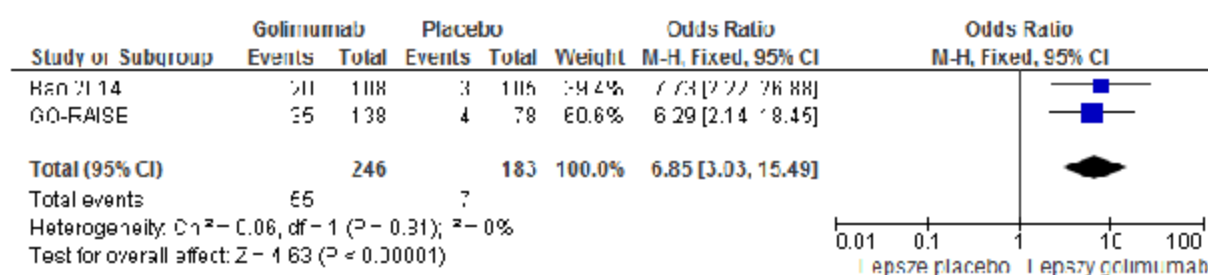
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 56 oraz na Ryc. 36 i Ryc. 37.

Tab. 56. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo

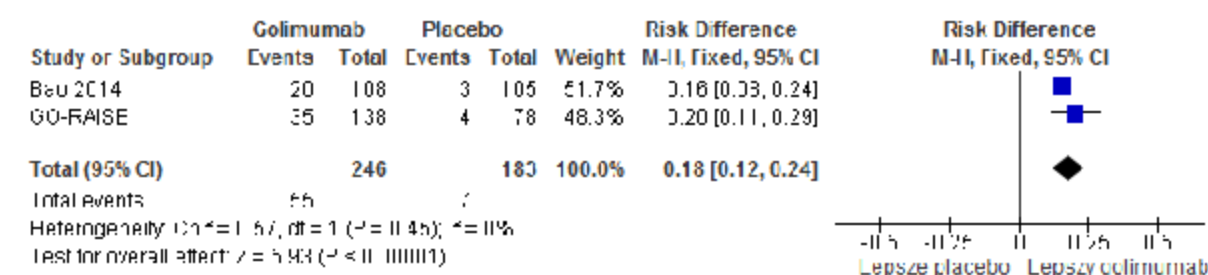
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	24	20/108 (18,5%)	3/105 (2,9%)	<b>7,73</b> <b>(2,22;</b> <b>26,88)</b>	0,0013	<b>15,66 (7,67;</b> <b>23,65)</b>	0,0001	<b>6,39 NNT</b> <b>(4,23; 13,03)</b> NNT
GO-RAISE	24	35/138 (25,4%)	4/78 (5,1%)	<b>6,29</b> <b>(2,14;</b> <b>18,45)</b>	0,0008	<b>20,23</b> <b>(11,48;</b> <b>28,99)</b>	<0,0001	<b>4,94 NNT</b> <b>(3,45; 8,71)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>6,85 (3,03; 15,49)</b>		<b>18 (12; 24)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 36. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 37. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka





#### 8.4.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję według ASAS został przedstawiony w badaniu Braun 2002 w 12. tygodniu oraz w badaniu ASSERT w 24. tygodniu.

W krótszym horyzoncie czasowym iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na  $OR=16,19$ ,  $95\% CI=(0,87; 299,77)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=17,65$  p.p.,  $95\% CI=(4,21; 31,09)$ . Wynik w postaci różnicy ryzyka wykazał istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo. Wynik w postaci ilorazu szans nie był istotny statystycznie, co może wynikać z samej metody obliczania (por. rozdz. 7), gdyż w grupie placebo nikt nie doświadczył częściowej remisji.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	6/34 (17,6%)	0/35 (0,0%)	16,19 (0,87; 299,77)	0,061 5	17,65 (4,21; 31,09)	0,0101	5,67 NNT (3,22; 23,76) NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

W dłuższym horyzoncie czasowym iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na  $OR=22,21$ ,  $95\% CI=(3,00; 164,18)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=21,11$  p.p.,  $95\% CI=(14,83; 27,39)$ . Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	45/201 (22,4%)	1/78 (1,3%)	<b>22,21</b> <b>(3,00;</b> <b>164,18)</b>	0,0024	<b>21,11</b> <b>(14,83;</b> <b>27,39)</b>	<0,000 1	<b>4,74 NNT</b> <b>(3,65; 6,75)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 8.4.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki - choć punktowo na niekorzyść sekukinumabu - były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 59 i Tab. 60.

Tab. 59. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	0,53 (0,11; 2,43)	0,60 (0,11; 3,10)	0,47 (0,09; 2,42)	0,24 (0,01; 5,85)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	0,80 (0,16; 3,96)	0,86 (0,17; 4,39)	0,56 (0,12; 2,66)	0,17 (0,02; 1,90)

Tab. 60. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14.	12
Sek vs	-8,17 [-18,38; 2,04]	-10,17 [-25,27; 4,93]	-6,17 [-16,86; 4,52]	-7,82 [-24,09; 8,45]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24.	24
Sek vs	-6,68 [-18,29; 4,93]	-2,52 [-14,10; 9,06]	-8,17 [-19,12; 2,78]	-11,28 [-22,39; -0,17]

## 8.5 Ocena aktywności choroby – BASDAI50

### 8.5.1 Sekukinumab vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI w 16. tygodniu przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 30,6%, a w grupie placebo 10,8%. Oszacowane – iloraz szans [OR=3,63, 95% CI=(1,49; 8,83)] oraz różnica ryzyka [RD=19,74 p.p., 95% CI=(6,97; 32,52)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	22/72 (30,6%)	8/74 (10,8%)	3,63 (1,49; 8,83)	0,0045	19,74 (6,97; 32,52)	0,0025	5,06 NNT (3,07; 14,35) NNT

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.5.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach ATLAS i Huang 2014. Dodatkowo, w badaniu ATLAS dostępny był również wynik w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu w badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na OR=4,37, 95% CI=(2,43; 7,84), a różnicę ryzyka na RD=29,30 p.p., 95% CI=(19,62; 38,99), zaś w badaniu Huang 2014 odpowiednio na: OR=5,01, 95% CI=(2,87; 8,73) i RD=33,26 p.p., 95% CI=(23,88; 42,64). W obu badaniach wykazano zatem statystycznie istotną przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,69, 95% CI=(3,13; 7,02), zaś różnicę ryzyka na RD=31 p.p., 95% CI=(25; 38) Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

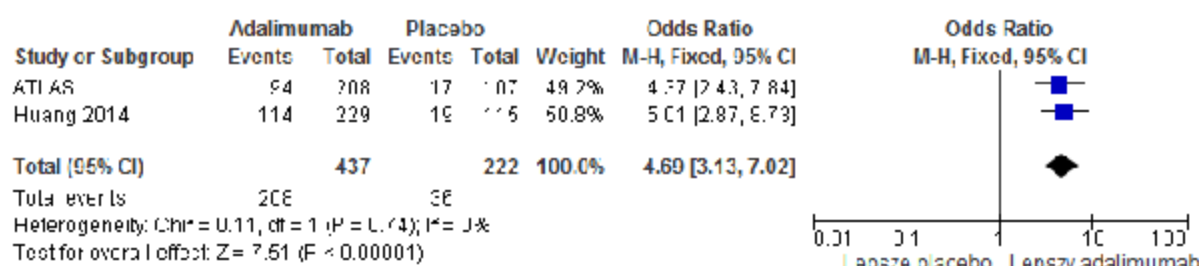
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 62 oraz na Ryc. 38 i Ryc. 39.

Tab. 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

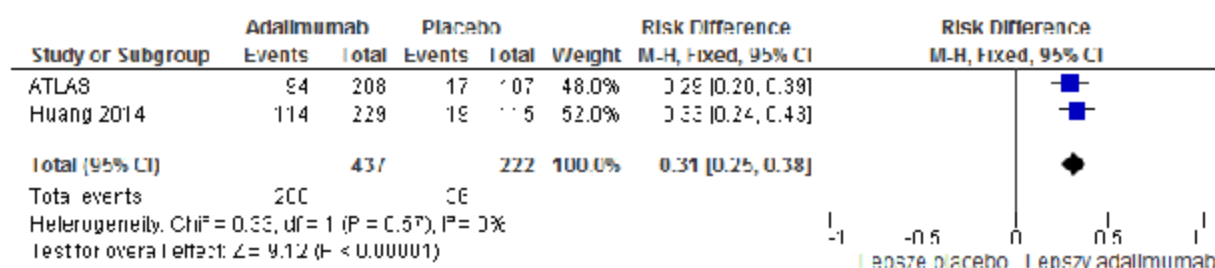
Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	12	94/208 (45,2%)	17/107 (15,9%)	<b>4,37</b> (2,43; 7,84)	<0,0001	<b>29,30</b> (19,62; 38,99)	<0,0001	<b>3,41 NNT</b> (2,57; 5,10) NNT
Huang 2014	12	114/229 (49,8%)	19/115 (16,5%)	<b>5,01</b> (2,87; 8,73)	<0,0001	<b>33,26</b> (23,88; 42,64)	<0,0001	<b>3,01 NNT</b> (2,35; 4,19) NNT
Wynik metaanalizy				<b>4,69 (3,13; 7,02)</b>		<b>31 (25; 38)</b>		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p

Ryc. 38. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 39. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=4,17, 95% CI=(2,29; 7,59), a różnicę ryzyka na RD=27,35 p.p., 95% CI=(17,83; 36,88) – wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu - adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	88/208 (42,3%)	16/107 (15,0%)	<b>4,17</b> <b>(2,29;</b> <b>7,59)</b>	<0,000 1	<b>27,35</b> <b>(17,83;</b> <b>36,88)</b>	<0,000 1	<b>3,66 NNT</b> <b>(2,71; 5,61)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.5.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniach Barkham 2010, SPINE i van der Heijde 2006.

W 12. tygodniu w badaniu Barkham 2010 iloraz szans oszacowano na OR=26,60, 95% CI=(2,63; 269,42), a różnicę ryzyka na RD=53,33 p.p., 95% CI=(23,85; 82,82), w badaniu SPINE odpowiednio na: OR=2,83, 95% CI=(1,10; 7,29) i RD=22,90 p.p., 95% CI=(2,79; 43,00), zaś w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio na: OR=6,15, 95% CI=(2,87; 13,18) i RD=40,39 p.p., 95% CI=(27,04; 53,74). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=5,22, 95% CI=(2,98; 9,16), zaś różnicę ryzyka na RD=36 p.p., 95% CI=(26; 47). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na dość duży problem heterogeniczności pojawiający się w tej metaanalizie. Wydaje się, że w szczególności w przypadku ilorazu szans w małym badaniu - Barkham 2010 uzyskano dosyć odmienne wyniki od pozostałych badań, co jest skutkiem niskiego odsetka pacjentów osiągających założony punkt końcowy w grupie placebo. Z drugiej strony wpływ tego badania na wynik metaanalizy jest niewielki. Po raz kolejny obserwuje się też różnicę w wynikach między badaniami SPINE i van der Heijde 2006.

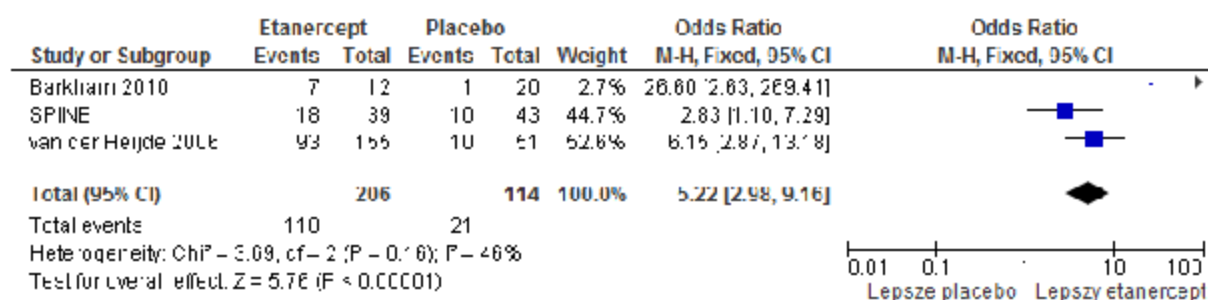
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 64 oraz na Ryc. 40 i Ryc. 41.

Tab. 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

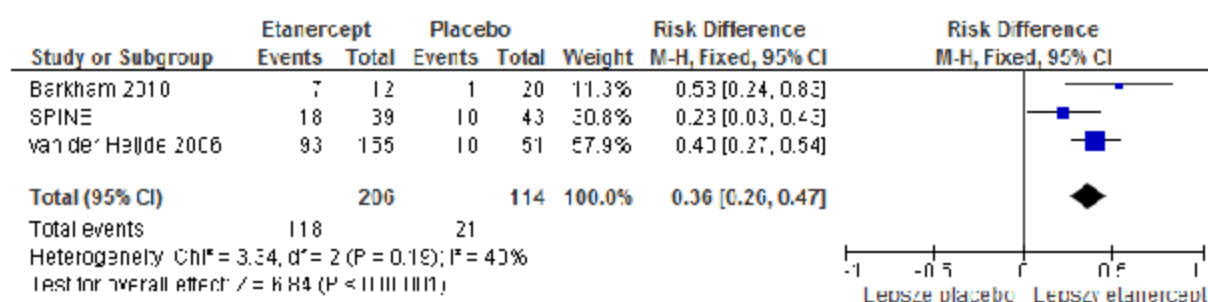
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Barkham 2010	12	7/12 (58,3%)	1/20 (5,0%)	<b>26,60</b> (2,63; 269,42)	0,0055	<b>53,33</b> (23,85; 82,82)	0,0004	<b>1,88 NNT</b> (1,21; 4,19) NNT
SPINE	12	18/39 (46,2%)	10/43 (23,3%)	<b>2,83</b> (1,10; 7,29)	0,0314	<b>22,90</b> (2,79; 43,00)	0,0256	<b>4,37 NNT</b> (2,33; 35,82) NNT
van der Heijde 2006	12	93/155 (60,0%)	10/51 (19,6%)	<b>6,15</b> (2,87; 13,18)	<0,0001	<b>40,39</b> (27,04; 53,74)	<0,0001	<b>2,48 NNT</b> (1,86; 3,70) NNT
Wynik metaanalizy				<b>5,22 (2,98; 9,16)</b>		<b>36 (26; 47)</b>		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 40. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 41. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



#### 8.5.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI w 14./16. oraz w 24. tygodniu tygodniu został przedstawiony w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE.

W badaniu Bao 2014 w 16. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=4,45, 95% CI=(2,12; 9,34), a różnicę ryzyka na RD=23,78 p.p., 95% CI=(13,09; 34,48), zaś w badaniu GO-RAISE

(w 14. tygodniu) odpowiednio na: OR=4,36, 95% CI=(2,16; 8,78) i RD=28,82 p.p., 95% CI=(17,30; 40,34). W obu badaniach wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,40, 95% CI=(2,65; 7,32), zaś różnicę ryzyka na RD=26 p.p., 95% CI=(18; 34). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

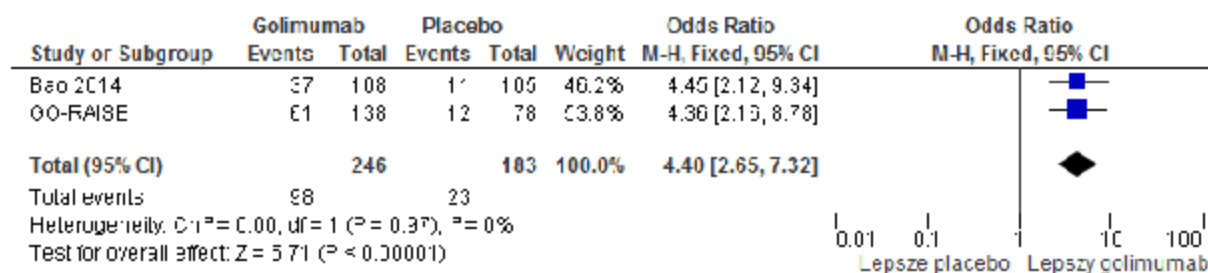
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 65 oraz na Ryc. 42 i Ryc. 43.

Tab. 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo

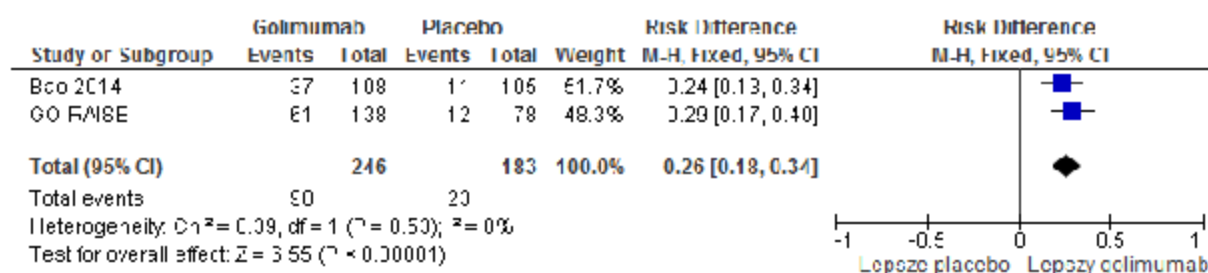
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	16	37/108 (34,3%)	11/105 (10,5%)	<b>4,45</b> <b>(2,12; 9,34)</b>	0,0001	<b>23,78</b> <b>(13,09; 34,48)</b>	<0,0001	<b>4,20 NNT</b> <b>(2,90; 7,64)</b> NNT
GO-RAISE	14	61/138 (44,2%)	12/78 (15,4%)	<b>4,36</b> <b>(2,16; 8,78)</b>	<0,0001	<b>28,82</b> <b>(17,30; 40,34)</b>	<0,0001	<b>3,47 NNT</b> <b>(2,48; 5,78)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>4,40 (2,65; 7,32)</b>		<b>26 (18; 34)</b>		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 42. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 43. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=3,25, 95% CI=(1,63; 6,48), a różnicę ryzyka na RD=20,00 p.p., 95% CI=(8,99; 31,01), zaś w badaniu GO-RAISE odpowiednio na: OR=5,58, 95% CI=(2,72; 11,47) i RD=33,72 p.p., 95% CI=(22,36; 45,09). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=4,27, 95% CI=(2,60; 7,00), zaś różnicę ryzyka na RD=27 p.p., 95% CI=(13; 40). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo. Należy zauważyć, że w przypadku metaanalizy z różnicą ryzyka jako miarą efektu wystąpiła heterogeniczność – wykorzystano model efektów losowych. Trudno doszukać się jej przyczyny, ponieważ oba badania wydają się podobne.

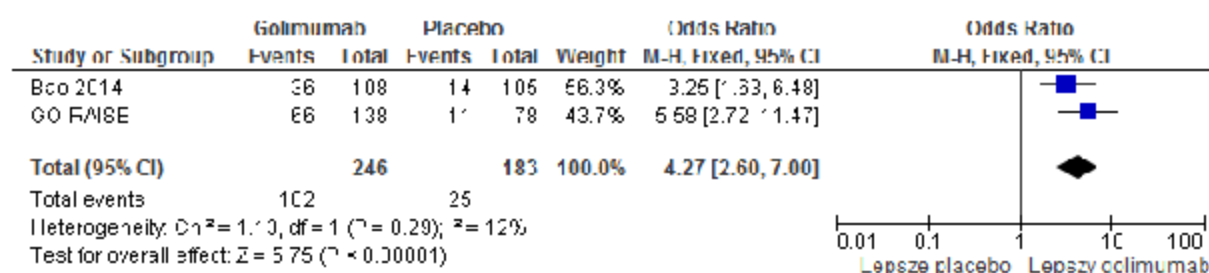
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 66 oraz na Ryc. 44 i Ryc. 45.

Tab. 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	24	36/108 (33,3%)	14/105 (13,3%)	<b>3,25</b> <b>(1,63; 6,48)</b>	0,0008	<b>20,00 (8,99; 31,01)</b>	0,0004	<b>5,00 NNT</b> <b>(3,22; 11,13)</b> NNT
GO-RAISE	24	66/138 (47,8%)	11/78 (14,1%)	<b>5,58</b> <b>(2,72; 11,47)</b>	<0,0001	<b>33,72 (22,36; 45,09)</b>	<0,0001	<b>2,97 NNT</b> <b>(2,22; 4,47)</b> NNT
Wynik metaanalizy				<b>4,27 (2,60; 7,00)</b>		<b>27 (13; 40)</b>		-

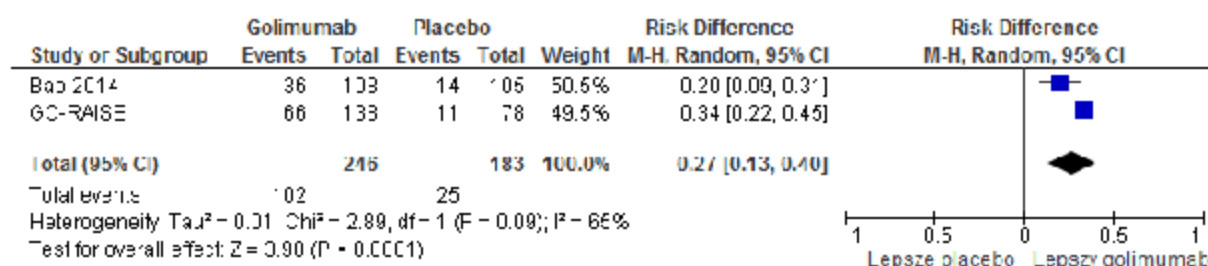
Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 44. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans





Ryc. 45. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 8.5.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI został przedstawiony w badaniu Braun 2002 w 12. tygodniu (był to pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz w badaniu ASSERT w 24. tygodniu.

W 12. tygodniu iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=12,00, 95% CI=(3,07; 46,83), a różnicę ryzyka na RD=44,37 p.p., 95% CI=(25,20; 63,54), zaś w 24. tygodniu na odpowiednio: OR=8,84, 95% CI=(4,04; 19,32) i RD=39,99 p.p., 95% CI=(30,34; 49,64). Wyniki w obu horyzontach czasowych wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 67 i Tab. 68.

Tab. 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	18/34 (52,9%)	3/35 (8,6%)	<b>12,00</b> <b>(3,07; 46,83)</b>	0,0003	<b>44,37</b> <b>(25,20; 63,54)</b>	<0,0001	<b>2,25 NNT</b> <b>(1,57; 3,97)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	101/201 (50,2%)	8/78 (10,3%)	<b>8,84</b> <b>(4,04; 19,32)</b>	<0,0001	<b>39,99</b> <b>(30,34; 49,64)</b>	<0,0001	<b>2,50 NNT</b> <b>(2,01; 3,30)</b> NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.5.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wyniki dla sekukinumabu vs adalimumab, etanercept oraz golimumab były nieistotne statystycznie. W przypadku porównania z infliksymabem wyniki z wykorzystaniem różnicy ryzyka wykazały istotną statystycznie przewagę komparatora.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 69 i Tab. 70.

Tab. 69. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14./16.	12
Sek vs	0,77 (0,29; 2,06)	0,70 (0,24; 1,99)	0,83 (0,30; 2,30)	0,30 (0,06; 1,54)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	24	24
Sek vs	0,87 (0,30; 2,54)	-	0,85 (0,31; 2,35)	0,41 (0,13; 1,34)

Tab. 70. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p-p]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14./16	12.
Sek vs	-11,26 (-25,59; 3,07)	-16,26 (-32,80; 0,28)	-6,26 (-21,33; 8,81)	<b>-24,63 (-47,67; -1,59)</b>
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	24.	24.
Sek vs	-7,61 (-23,55; 8,33)	-	-7,26 (-25,85; 11,33)	<b>-20,25 (-36,26; -4,24)</b>

## 8.6 Znaczna poprawa według skali ASDAS

### 8.6.1 Sekukinumab vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znaczną poprawę (tj. zmniejszenie o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 16. tygodniu przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 25,0%, a w grupie placebo 4,1%. Oszacowane - iloraz szans [OR=7,89, 95% CI=(2,21; 28,16)] oraz różnica ryzyka [RD=20,95 p.p., 95% CI=(9,98; 31,91)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p-p.)	p	
MEASURE 2	16	18/72 (25,0%)	3/74 (4,1%)	<b>7,89 (2,21; 28,16)</b>	0,0015	<b>20,95 (9,98; 31,91)</b>	0,0002	<b>4,77 NNT (3,13; 10,02) NNT</b>

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.6.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znaczną poprawę w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniu SPINE.

Iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=26,25, 95% CI=(3,26; 211,27), a różnicę ryzyka na RD=36,14 p.p., 95% CI=(20,22; 52,06). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 72. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	15/39 (38,5%)	1/43 (2,3%)	<b>26,25</b> (3,26; 211,27)	0,0021	<b>36,14</b> (20,22; 52,06)	<0,000 1	<b>2,77 NNT</b> (1,92; 4,95) NNT

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.6.3 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znaczną poprawę w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) został przedstawiony w badaniu GO-RAISE w 14. i 24. tygodniu.

W krótszym horyzoncie czasowym iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=10,84, 95% CI=(3,74; 31,42), a różnicę ryzyka na RD=31,83 p.p., 95% CI=(22,40; 41,25). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 14. tygodniu – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	14	51/138 (37,0%)	4/78 (5,1%)	<b>10,84</b> (3,74; 31,42)	<0,000 1	<b>31,83</b> (22,40; 41,25)	<0,000 1	<b>3,14 NNT</b> (2,42; 4,46) NNT

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

W dłuższym horyzoncie czasowym iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=16,07, 95% CI=(4,82; 53,55), a różnicę ryzyka na RD=35,28 p.p., 95% CI=(26,09; 44,48). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 24. tygodniu – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	54/138 (39,1%)	3/78 (3,8%)	<b>16,07</b> <b>(4,82; 53,55)</b>	<0,000 1	<b>35,28</b> <b>(26,09; 44,48)</b>	<0,000 1	<b>2,83 NNT</b> <b>(2,25; 3,83)</b> NNT

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 8.6.4 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. etanercept i golimumab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Z kolei wynik porównania pośredniego z etanerceptem oraz golimumabem w krótkim horyzoncie czasowym był nieistotny statystycznie. Porównanie z golimumabem w dłuższym horyzoncie czasowym wykazało przewagę komparatora nad przedmiotową interwencją, przy czym jedynie przy wykorzystaniu różnicy ryzyka jako miary efektu (iloraz szans nieistotny statystycznie).

Szczegóły przedstawiono w Tab. 75 i Tab. 76.

Tab. 75. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania znacznej poprawy w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12.	14	-
Sek vs	-	0,30 (0,03; 3,46)	0,73 (0,14; 3,82)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24	-
Sek vs	-	-	0,49 (0,09; 2,83)	-

Tab. 76. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania znacznej poprawy w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12.	14.	-
Sek vs	-	-15,19 (-34,52; 4,14)	-10,88 (-25,34; 3,58)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24.	-
Sek vs	-	-	-14,33 (-28,64; -0,02)	-

## 8.7 Klinicznie istotna poprawa według skali ASDAS

### 8.7.1 Sekukinumab vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę (tj. zmniejszenie o co najmniej 1,1 punktu) w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 16. tygodniu przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 47,2%, a w grupie placebo 18,9%. Oszacowane - iloraz szans [OR=3,83, 95% CI=(1,82; 8,06)] oraz różnica ryzyka [RD=28,30 p.p., 95% CI=(13,72; 42,88)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 77. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	34/72 (47,2%)	14/74 (18,9%)	<b>3,83</b> <b>(1,82;</b> <b>8,06)</b>	0,0004	<b>28,30</b> <b>(13,72;</b> <b>42,88)</b>	0,0001	<b>3,53 NNT</b> <b>(2,33; 7,29)</b> NNT

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 8.7.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniu Pedersen 2016.

Iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=9,82, 95% CI=(1,90; 50,76), a różnicę ryzyka na RD=36,59 p.p., 95% CI=(14,77; 58,41). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Pedersen 2016*	12	11/25 (44,0%**)	2/27 (7,4%)	<b>9,82</b> <b>(1,90;</b> <b>50,76)</b>	0,0064	<b>36,59</b> <b>(14,77;</b> <b>58,41)</b>	0,0010	<b>2,73 NNT</b> <b>(1,71; 6,77)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \* w badaniu punkt ten nazwano *major improvement*, ale zdefiniowano go jako spadek o co najmniej 1,1 punktu na skali ASDAS; \*\* zgodnie z badaniem 48,1%, przy czym uwzględniono zamieszczoną informację o liczbie pacjentów

### 8.7.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę w skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 12. tygodniu został przedstawiony w badaniu SPINE.

Iloraz szans w rozpatrywanym punkcie końcowym oszacowano na OR=9,18, 95% CI=(3,24; 26,01) a różnicę ryzyka na RD=47,82 p.p., 95% CI=(29,16; 66,49). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 79.

Tab. 79. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	25/39 (64,1%)	7/43 (16,3%*)	<b>9,18</b> <b>(3,24;</b> <b>26,01)</b>	<0,000 1	<b>47,82</b> <b>(29,16;</b> <b>66,49)</b>	<0,000 1	<b>2,09 NNT</b> <b>(1,50; 3,43)</b> NNT

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \* zgodnie z badaniem 17,1%, przy czym uwzględniono zamieszczoną informację o liczbie pacjentów

### 8.7.4 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab i etanercept) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w krótszym horyzoncie czasowym

(nie odnaleziono danych dla dłuższego), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki – choć punktowo na niekorzyść sekukinumabu – były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 80 i Tab. 81.

Tab. 80. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania klinicznie istotnej zmiany (spadek o przynajmniej 1,1 punktu) w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	-
Sek vs	0,39 (0,06; 2,37)	0,42 (0,12; 1,50)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

Tab. 81. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania klinicznie istotnej zmiany (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	-8,29 (-34,53; 17,95)	-19,52 (-43,20; 4,16)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 8.8 Ocena aktywności choroby – BASDAI

### 8.8.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 2,19 pkt., zaś w grupie placebo o 0,85 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,34, 95% CI=(-2,03; -0,65) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.



Szczegóły przedstawiono w Tab. 82.

Tab. 82. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
MEASURE 2	16	72	-2,19	2,12	74	-0,85	2,15	<b>-1,34 (-2,03; -0,65)</b>	0,0002

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.8.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS, Hu 2012, Huang 2014 i Pedersen 2016 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,80, 95% CI=(-2,35; -1,25), w badaniu Huang 2014 na MD=-1,40, 95% CI=(-1,83; -0,97), a w badaniu Pedersen 2016 na MD=-1,30, 95% CI=(-2,48; -0,12). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W badaniu Hu 2012 nie podano miary rozrzutu wokół średniej, w związku z czym nie było możliwe określenie istotności statystycznej.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę (z wyjątkiem badania Hu 2012). Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,53, 95% CI=(-1,85; -1,21). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

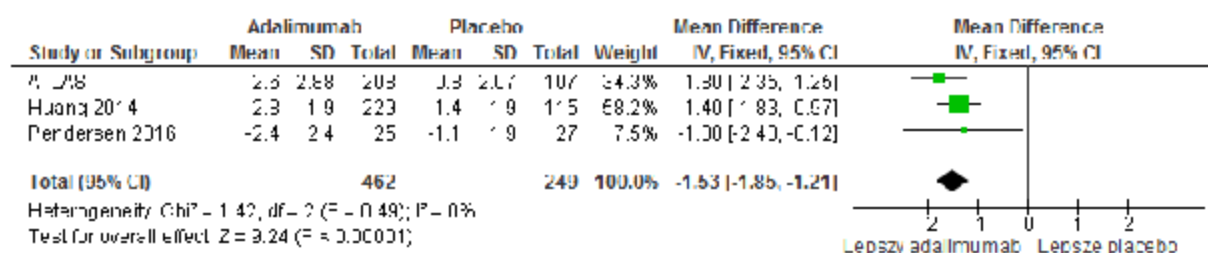
Szczegóły przedstawiono w Tab. 83 oraz na Ryc. 46.

Tab. 83. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
ATLAS	12	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	<b>-1,80 (-2,35; -1,25)</b>	<0,0001
Huang 2014	12	229	-2,8	1,90	115	-1,4	1,90	<b>-1,40 (-1,83; -0,97)</b>	<0,0001
Pedersen 2016	12	25	-2,4	2,40	27	-1,1	1,90	<b>-1,30 (-2,48; -0,12)</b>	0,0361
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,53 (-1,85; -1,21)</b>	
Hu 2012	12	26	-3,6	bd	20	-2,0	bd	<b>-1,6</b>	-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych

Ryc. 46. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,80, 95% CI=(-2,35; -1,25) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 84. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	<b>-1,80 (-2,35; -1,25)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.8.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Barkham 2010, Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006 w 12. tygodniu oraz w badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu.

W badaniu Barkham 2010 w 12. tygodniu różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-1,87, 95% CI=(-3,29; -0,45), w badaniu Calin 2004 na MD=-1,87, 95% CI=(-3,26; -0,48), w badaniu SPINE na MD=-1,20, 95% CI=(-2,06; -0,33), a w badaniu van der Heijde 2006 na MD=-2,00, 95% CI=(-3,51; -0,49). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,57, 95% CI=(-2,16; -0,97). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

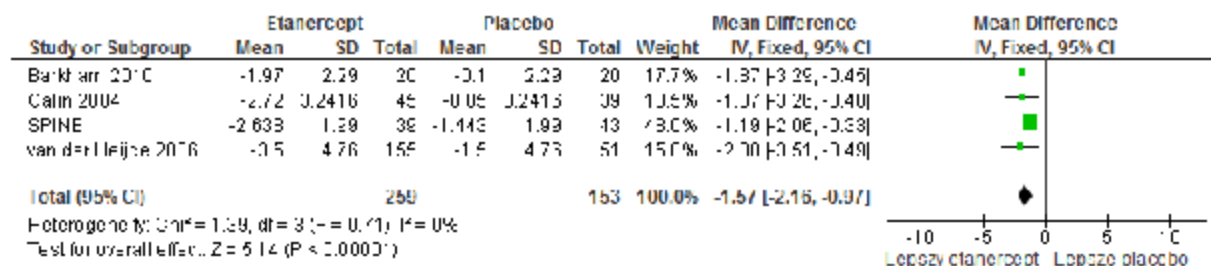
Szczegóły przedstawiono w Tab. 85 oraz na Ryc. 47.

Tab. 85. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Barkham 2010	12	20	-1,97	2,29	20	-0,1	2,29	<b>-1,87 (-3,29; -0,45)</b>	0,0139
Calin 2004	12	45	-2,72	3,24	39	-0,85	3,24	<b>-1,87 (-3,26; -0,48)</b>	0,0100
SPINE*	12	39	-2,638	1,99	43	-1,443	1,99	<b>-1,20 (-2,06; -0,33)</b>	0,0082
van der Heijde 2006	12	155	-3,5	4,76	51	-1,5	4,76	<b>-2,00 (-3,51; -0,49)</b>	0,0100
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,57 (-2,16; -0,97)</b>	

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*szczegółowe wyniki dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane po zaokrągleniu

Ryc. 47. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na -1,91 (-2,86; -0,96) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 86.

Tab. 86. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Davis 2003	24	138	-2,36	4,03	139	-0,45	4,03	<b>-1,91 (-2,86; -0,96)</b>	0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

#### 8.8.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu.

Różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,16, 95% CI=(-2,05; -0,27) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 87.

Tab. 87. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Tam 2014	26	20	-1,82	1,64	21	-0,66	1,24	<b>-1,16 (-2,05; -0,27)</b>	0,0150

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych

### 8.8.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Braun 2002 w 12. tygodniu i Marzo-Ortega 2005 w 10. tygodniu.

W badaniu Braun 2002 różnicę średnich (infliksymab vs placebo) oszacowano na MD=-2,70, 95% CI=(-3,70; -1,60), zaś w badaniu Marzo-Ortega 2005 na MD=-1,73, 95% CI=(-3,11; -0,35). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-2,34, 95% CI=(-3,18; -1,50). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

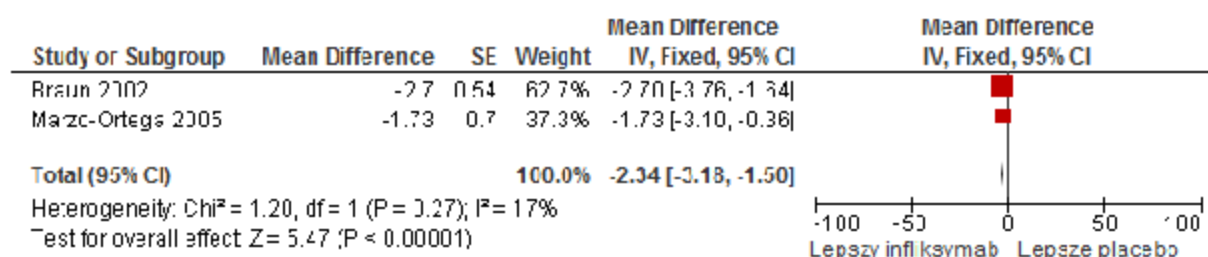
Szczegóły przedstawiono w Tab. 88 oraz na Ryc. 48.

Tab. 88. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10./12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Braun 2002	12	34	.*	2,22	35	.*	2,22	<b>-2,70 (-3,70; -1,60)</b>	<0,0001
Marzo-Ortega 2005	10	28	-3,11	2,23	14	-1,38	2,11	<b>-1,73 (-3,11; -0,35)</b>	0,0184
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-2,34 (-3,18; -1,50)</b>	

Inf - infliksymab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* w publikacji podano różnicę średnich wraz z 95% CI -2,7 (-3,7; -1,6)

Ryc. 48. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 10./12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – infliksymab vs placebo



### 8.8.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, glikumab i infliksymab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	10/12.
Sek vs	-0,10 [-1,55; 1,35]	0,23 [-0,68; 1,14]	-	1,00 [-0,09; 2,09]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	26.	-
Sek vs	0,46 [-0,42; 1,34]	0,57 [-0,60; 1,74]	-0,18 [-1,31; 0,95]	-

## 8.9 Ocena aktywności choroby – ASDAS

### 8.9.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik

zmniejszył się średnio o 1,14 pkt., zaś w grupie placebo o 0,25 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,89, 95% CI=(-1,33; -0,45) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 90.

Tab. 90. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
MEASURE 2	16	72	-1,14	1,34	74	-0,25	1,34	<b>-0,89 (-1,33; -0,45)</b>	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.9.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Hu 2012, Huang 2014 i Pedersen 2016 w 12. tygodniu.

W badaniu Huang 2014 w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,40, 95% CI=(-1,60; -1,20), a w badaniu Pedersen 2016 na MD=-1,34, 95% CI=(-2,16; -0,52). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W badaniu Hu 2012 nie podano miary rozrzutu wokół średniej, w związku z czym nie było możliwe określenie istotności statystycznej.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę (z wyjątkiem badania Hu 2012). Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,40, 95% CI=(-1,59; -1,20). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

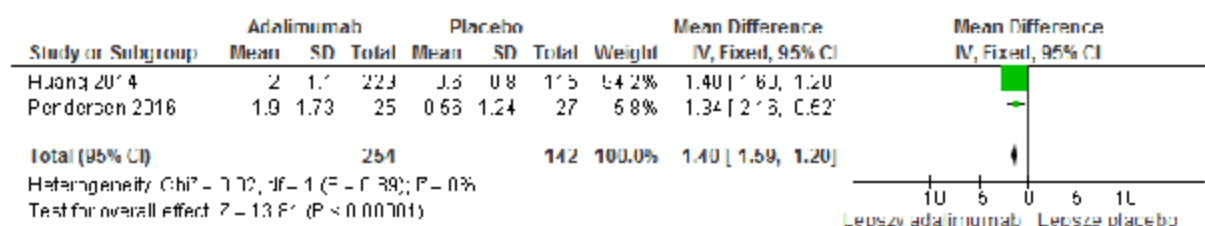
Szczegóły przedstawiono w Tab. 91 oraz na Ryc. 49.

Tab. 91. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Huang 2014	12	229	-2	1,1	115	-0,6	0,8	<b>-1,40 (-1,60; -1,20)</b>	<0,0001
Pedersen 2016	12	25	-1,9	1,73	27	-0,56	1,24	<b>-1,34 (-2,16; -0,52)</b>	0,0025
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,40 (-1,59; -1,20)</b>	
Hu 2012	12	26	-2,2	bd	20	-0,8	bd	<b>-1,40</b>	-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych

Ryc. 49. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



### 8.9.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu SPINE w 12. tygodniu.

Różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-1,02, 95% CI=(-1,40; -0,64) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 92.

Tab. 92. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE	12	39	-1,51	0,87	43	-0,49	0,87	<b>-1,02 (-1,40; -0,64)</b>	<0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.9.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu GO-RAISE w 14. i 24. tygodniu, a także w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu.

W badaniu GO-RAISE w 14. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,10, 95% CI=(-1,38; -0,82) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 93.

Tab. 93. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
GO-RAISE	14	138	-1,5	1,2	78	-0,4	0,9	<b>-1,10 (-1,38; -0,82)</b>	<0,0001

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

W badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,31, 95% CI=(-1,98; -0,64), a w badaniu Go-RAISE w 24. tygodniu na MD=-1,30, 95% CI=(-1,60; -1,00). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,30, 95% CI=(-1,57; -1,03). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

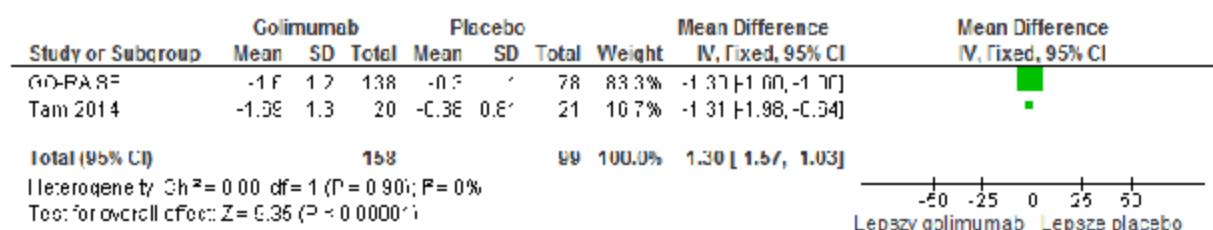
Szczegóły przedstawiono w Tab. 94 oraz na Ryc. 50.

Tab. 94. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 24./26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
GO-RAISE	24	138	-1,6	1,2	78	-0,3	1	<b>-1,30 (-1,60; -1,00)</b>	<0,0001
Tam 2014	26	20	-1,69	1,3	21	-0,38	0,81	<b>-1,31 (-1,98; -0,64)</b>	0,0004
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,30 (-1,57; -1,03)</b>	

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

Ryc. 50. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 24./26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo



### 8.9.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept i golimumab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie



czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak wyniki porównania pośredniego z etanerceptem oraz golimumabem były nieistotne statystycznie. W przypadku porównania z adalimumabem wykazano niewielką przewagę komparatora nad przedmiotową interwencją.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 95.

Tab. 95. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	-
vs Sek	<b>0,51 (0,03; 0,99)</b>	0,13 (-0,45; 0,71)	0,21 (-0,31; 0,73)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24./26.	-
vs Sek	-	-	0,41 (-0,11; 0,93)	-

## 8.10 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

### 8.10.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 oceniano zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 2,15 pkt., zaś w grupie placebo o 0,37 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,78, 95% CI=(-2,65; -0,91) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 96.

Tab. 96. Zmiana wyniku w skali BASFI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-2,15	2,69	74	-0,37	2,69	<b>-1,78 (-2,65; -0,91)</b>	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p;

### 8.10.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS, Hu 2012 i Huang 2014 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-2,78, 95% CI=(-3,74; -1,82), a w badaniu Huang 2014 na MD=-1,28, 95% CI=(-1,68; -0,88). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W badaniu Hu 2012 nie podano miary rozrzutu wokół średniej, w związku z czym nie było możliwe określenie istotności statystycznej.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę (z wyjątkiem badania Hu 2012). Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,96, 95% CI=(-3,43; -0,50). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na problem heterogeniczności, pojawiający się w tej metaanalizie ( $I^2 = 88\%$ ;  $p = 0,005$ ) – wykorzystano model efektów losowych. Trudno określić przyczyny tak dużej rozbieżności wyników – oba badania są zbliżone metodycznie i klinicznie (z wyjątkiem populacji – w badaniu Huang 2014 brały udział wyłącznie ośrodki chińskie, co może mieć wpływ na wyniki).

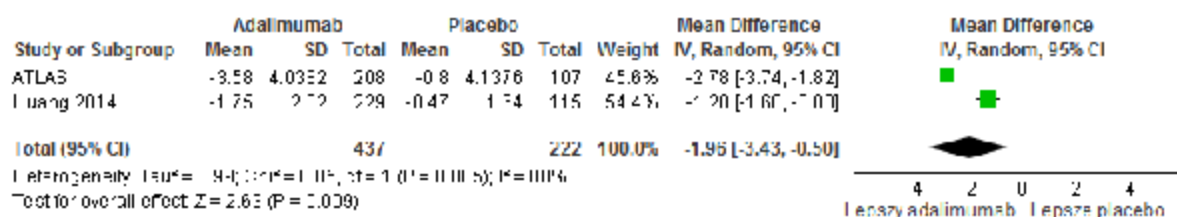
Szczegóły przedstawiono w Tab. 97 oraz na Ryc. 51.

Tab. 97. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	12	208	-3,58	4,04	107	-0,8	4,14	<b>-2,78 (-3,74; -1,82)</b>	<0,0001
Huang 2014	12	229	-1,75	2,02	115	-0,47	1,64	<b>-1,28 (-1,68; -0,88)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,96 (-3,43; -0,50)</b>	
Hu 2012	12	26	-1,9	bd	20	-1,0	bd	-0,9	-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych

Ryc. 51. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-2,92, 95% CI=(-3,93; -1,91) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 98.

Tab. 98. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	-3,77	4,33	107	-0,85	4,34	<b>-2,92 (-3,93; -1,91)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.10.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Barkham 2010, Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006 w 12. tygodniu, w badaniu Gorman 2002 w 16. tygodniu oraz w badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu.

W badaniu Barkham 2010 różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=1,56, 95% CI=(-2,76; -0,36), w badaniu Calin 2004 na MD=-1,73, 95% CI=(-2,56; -0,90), w badaniu Gorman 2002 na MD=-2,20, 95% CI=(-3,41; -0,99), w badaniu SPINE na MD=-1,15, 95% CI=(-1,93; -0,38), a w badaniu van der Heijde 2006 na MD=-1,81, 95% CI=(-2,70; -0,92). Wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,68, 95% CI=(-2,07; -1,28). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 99 oraz na Ryc. 52.

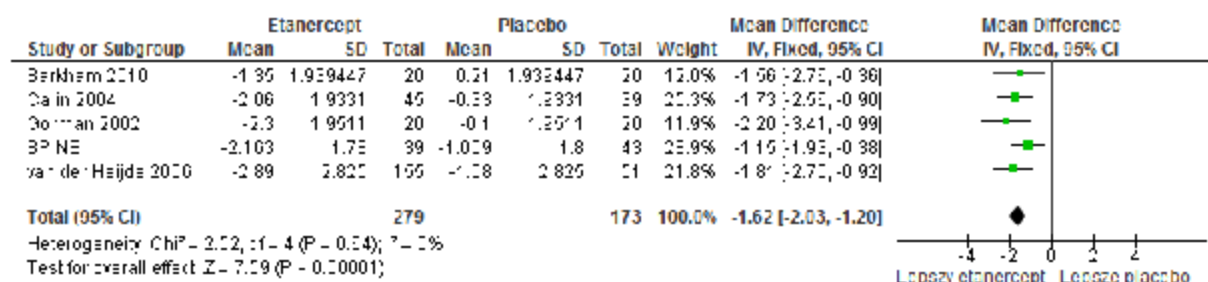
Tab. 99. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Barkham 2010	12	20	-1,35	1,94	20	0,21	1,94	<b>-1,56 (-2,76; -0,36)</b>	0,0152
Calin 2004	12	45	-2,06	1,93	39	-0,33	1,93	<b>-1,73 (-2,56; -0,90)</b>	0,0001
Gorman	16	20	-2,3	1,95	20	-0,1	1,95	<b>-2,20 (-3,41; -0,99)</b>	0,0010

2002									
SPINE*	12	39	-2,163	1,78	43	-1,009	1,80	<b>-1,15 (-1,93; -0,38)</b>	0,0046
van der Heijde 2006	12	155	-2,89	2,83	51	-1,08	2,83	<b>-1,81 (-2,70; -0,92)</b>	0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,62 (-2,03; -1,20)</b>	

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* szczególnie wyniki dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane po zaokrągleniu

Ryc. 52. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASFI w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-1,41, 95% CI=(-2,11; -0,71) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 100.

Tab. 100. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Davis 2003	24	138	-1,57	2,97	139	-0,16	2,97	<b>-1,41 (-2,11; -0,71)</b>	0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.10.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu, a także w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-1,37, 95% CI=(-2,00; -0,74) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 101. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Bao 2014	14	108	-1,26	2,57	105	0,11	2,10	<b>-1,37 (-2,00; -0,74)</b>	<0,0001

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

W badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-3,00, 95% CI=(-6,27; 0,27) – wynik nie był istotny statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 102.

Tab. 102. Zmiana wyniku w skali BASFI w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Tam 2014	26	20	-1,27	2,49	21	1,73	7,20	-3,00 [-6,27; 0,27]	0,0796

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.10.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Braun 2002 w 12. tygodniu.

Różnicę średnich (infliksymab vs placebo) oszacowano na MD=-2,08, 95% CI=(-3,07; -1,09) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	12	34	-2,06	2,09	35	0,02	2,09	<b>-2,08 (-3,07; -1,09)</b>	0,0001

Inf - infliksymab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.10.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, w dłuższym i krótszym

horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym (z wyjątkiem porównania golimumabu z placebo w dłuższym horyzoncie czasowym). Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 104.

Tab. 104. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASFI w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12./16	14	12
Sek vs	0,18 [-1,52; 1,88]	-0,10 [-1,06; 0,86]	-0,41 [-1,48; 0,66]	0,30 [-1,02; 1,62]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	26	-
Sek vs	1,14 [-0,19; 2,47]	-0,37 [-1,49; 0,75]	1,22 [-2,16; 4,60]	-

## 8.11 Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS

### 8.11.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 oceniano zmianę jakości życia przy pomocy skali SF-36 PCS (wymiar fizyczny) w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zwiększył się średnio o 6,06, zaś w grupie placebo o 1,92. Różnicę średnich oszacowano na MD=4,14, 95% CI=(1,96; 6,32) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 105.

Tab. 105. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	6,06	6,62	74	1,92	6,80	<b>4,14 (1,96; 6,32)</b>	0,0003

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.11.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę jakości życia przy pomocy skali SF-36 PCS (wymiar fizyczny) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS i Huang 2014 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=5,30, 95% CI=(3,34; 7,26), a w badaniu Huang 2014 na MD=2,60, 95% CI=(1,18; 4,02). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na 3,86, 95% CI=(1,22; 6,50). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na problem heterogeniczności, pojawiający się w tej metaanalizie ( $I^2 = 79\%$ ;  $p = 0,03$ ) – przeprowadzono model efektów losowych. Trudno określić przyczyny tak dużej rozbieżności wyników – oba badania są zbliżone metodycznie i klinicznie (z wyjątkiem populacji – w badaniu Huang 2014 brały udział wyłącznie ośrodki chińskie, co może mieć wpływ na wyniki).

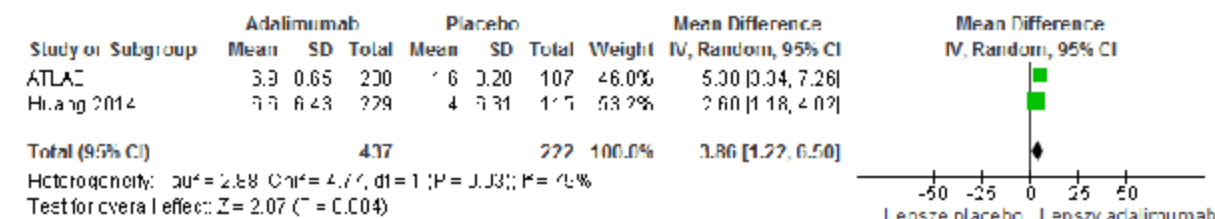
Szczegóły przedstawiono w Tab. 106 oraz na Ryc. 53.

Tab. 106. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	12	208	6,9	8,65	107	1,6	8,28	<b>5,30 (3,34; 7,26)</b>	<0,0001
Huang 2014*	12	229	6,6	6,43	115	4	6,31	<b>2,60 (1,18; 4,02)</b>	0,0004
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>3,86 (1,22; 6,50)</b>	

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*szczegółowe wyniki dotyczące SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane po zaokrągleniu

Ryc. 53. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=5,50, 95% CI=(3,38; 7,62) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	7,4	8,65	107	1,9	9,31	<b>5,50 (3,38; 7,62)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.11.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę jakości życia przy pomocy skali SF-36 PCS (wymiar fizyczny) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Gorman 2002 w 16. tygodniu.

Różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=7,71, 95% CI=(2,04; 13,38) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 108.

Tab. 108. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Gorman 2002	16	20	10,93	10,38	20	3,22	7,72	<b>7,71 (2,04; 13,38)</b>	0,0112

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.11.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę jakości życia przy pomocy skali SF-36 PCS (wymiar fizyczny) w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE zarówno w 14., jak i 24. tygodniu.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=4,66, 95% CI=(2,76; 6,56), a w badaniu GO-RAISE na MD=5,80, 95% CI=(3,54; 8,06). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.



Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=5,13, 95% CI=(3,68; 6,59). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

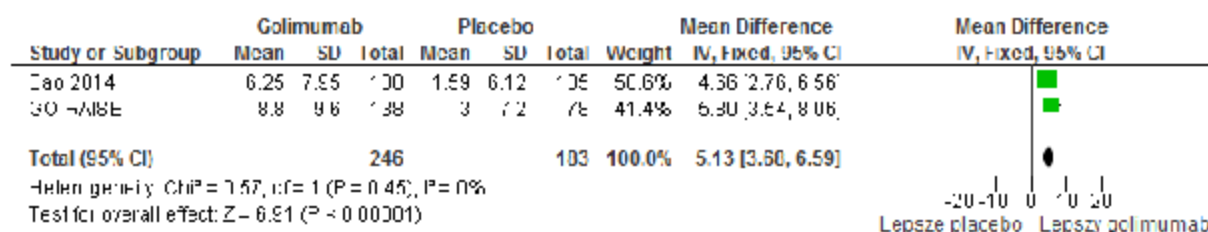
Szczegóły przedstawiono w Tab. 109 oraz na Ryc. 54.

Tab. 109. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Bao 2014	14	108	6,25	7,95	105	1,59	6,12	<b>4,66 (2,76; 6,56)</b>	<0,0001
GO-RAISE	14	138	8,8	9,60	78	3	7,20	<b>5,80 (3,54; 8,06)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>5,13 (3,68; 6,59)</b>	

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

Ryc. 54. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo



W badaniu Bao 2014 w 24. tygodniu różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=4,89, 95% CI=(2,93; 6,85), a w badaniu GO-RAISE na MD=6,80, 95% CI=(4,28; 9,32). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=5,61, 95% CI=(4,06; 7,16). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę golimumabu w porównaniu z placebo.

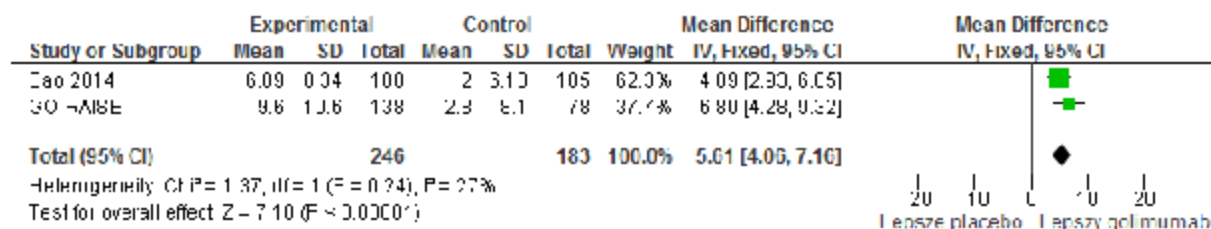
Szczegóły przedstawiono w Tab. 110 oraz na Ryc. 55.

Tab. 110. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Bao 2014	24	108	6,89	8,34	105	2	6,13	<b>4,89 (2,93; 6,85)</b>	<0,0001
GO-RAISE	24	138	9,6	10,60	78	2,8	8,10	<b>6,80 (4,28; 9,32)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>5,61 (4,06; 7,16)</b>	

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

Ryc. 55. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo



### 8.11.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept i golimumab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 111.

Tab. 111. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali SF-36 PCS w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	16	14	-
Sek vs	0,28 (-3,14; 3,70)	-3,57 (-9,64; 2,50)	-0,99 (-3,61; 1,63)	-

Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	24	-
Sek vs	-1,36 [-4,40; 1,68]	-	-1,47 [-4,14; 1,20]	-

## 8.12 Ocena jakości życia według skali ASQoL

### 8.12.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 oceniano zmianę jakości życia przy pomocy skali ASQoL w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik polepszył się średnio o 4, zaś w grupie placebo o 1,37. Różnicę średnich oszacowano na MD=-2,63, 95% CI=(-4,10; -1,16) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 112.

Tab. 112. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-4,00	4,50	74	-1,37	4,56	<b>-2,63 (-4,10; -1,16)</b>	0,0006

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.12.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę jakości życia przy pomocy skali ASQoL w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS w 12., jak i 24. tygodniu.

W 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-2,20, 95% CI=(-3,18; -1,22), a w 24. tygodniu na MD=-2,50, 95% CI=(-4,08; -0,92). Wyniki w obu horyzontach czasowych wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 113 i Tab. 114.

Tab. 113. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	12	208	-3,2	4,33	107	-1	4,14	<b>-2,20 (-3,18; -1,22)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

Tab. 114. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	-3,6	10,10	107	-1,1	4,14	<b>-2,50 (-4,08; -0,92)</b>	0,0021

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.12.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę jakości życia przy pomocy skali ASQoL w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Barkham 2010 w 12. tygodniu.

Różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-3,15, 95% CI=(-5,83; -0,47) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 115.

Tab. 115. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Barkham 2010	12	20	-3,26	4,32	20	-0,11	4,32	<b>-3,15 (-5,83; -0,47)</b>	0,0268

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.12.4 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab i etanercept) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonym w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 116.

Tab. 116. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASQoL w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	-
Sek vs	-0,43 [-2,20; 1,34]	0,52 [-2,54; 3,58]	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	-	-
Sek vs	-0,13 [-2,29; 2,03]	-	-	-

## 8.13 Ocena aktywności choroby przez pacjenta

### 8.13.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 obserwowano zmianę oceny aktywności choroby przez pacjenta (PTGA) w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym (na skali 0-100). W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 27,69, zaś w grupie placebo o 6,64. Różnicę średnich oszacowano na MD=-21,05, 95% CI=(-33,33; -8,77) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 117.

Tab. 117. Zmiana wyniku PTGA w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
MEASURE 2	16	72	-27,69	37,85	74	-6,64	37,85	<b>-21,05 (-33,33; -8,77)</b>	0,0010

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.13.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę oceny aktywności choroby przez pacjenta w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS i Huang 2014 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-45,60, 95% CI=(-60,89; -30,31), a w badaniu Huang 2014 na MD=-17,10, 95% CI=(-22,16; -12,04). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-30,40, 95% CI=(-58,27; -2,53). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W przypadku badania ATLAS różnica średnich była znacznie większa niż w drugim badaniu, co powoduje wystąpienie problemu heterogeniczności w tej metaanalizie ( $I^2 = 92\%$ ;  $p = 0,0005$ ) – wykorzystano model efektów losowych. Trudno określić przyczyny tak dużej rozbieżności wyników – oba badania są zbliżone metodycznie i klinicznie (z wyjątkiem populacji – w badaniu Huang 2014 brały udział wyłącznie ośrodki chińskie, co może mieć wpływ na wyniki).

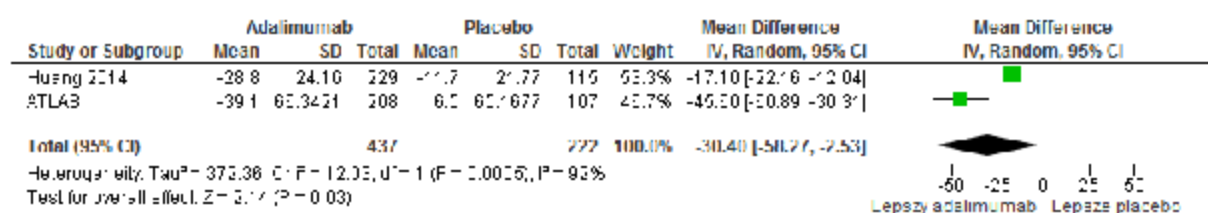
Szczegóły przedstawiono w Tab. 118 oraz na Ryc. 56.

Tab. 118. Zmiana wyniku PTGA w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	12	208	-39,1	66,34	107	6,5	65,17	<b>-45,60 (-60,89; -30,31)</b>	<0,0001
Huang 2014*	12	229	-28,8	24,16	115	-11,7	21,77	<b>-17,10 (-22,16; -12,04)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-30,40 (-58,27; -2,53)</b>	

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* szczegółowe wyniki do dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane zaokrąglone

Ryc. 56. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku PTGA w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-46,50, 95% CI=(-63,20; -29,80) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 119.

Tab. 119. Zmiana wyniku PTGA w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
ATLAS	24	208	-37,8	72,11	107	8,7	71,37	<b>-46,50 (-63,20; -29,80)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.13.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę oceny aktywności choroby przez pacjenta w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach Calin 2004 i SPINE w 12. tygodniu, w badaniu Gorman 2002 w 16. tygodniu oraz w badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu.

W badaniu Calin 2004 różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-17,90, 95% CI=(-31,38; -4,42), w badaniu Gorman 2002 na MD=-10,00, 95% CI=(-15,50; -4,50), a w badaniu SPINE na MD=-9,27, 95% CI=(-19,12; 0,58). Wyniki dwóch pierwszych wymienionych badań wykazały istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-10,73, 95% CI=(-15,26; -6,21). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

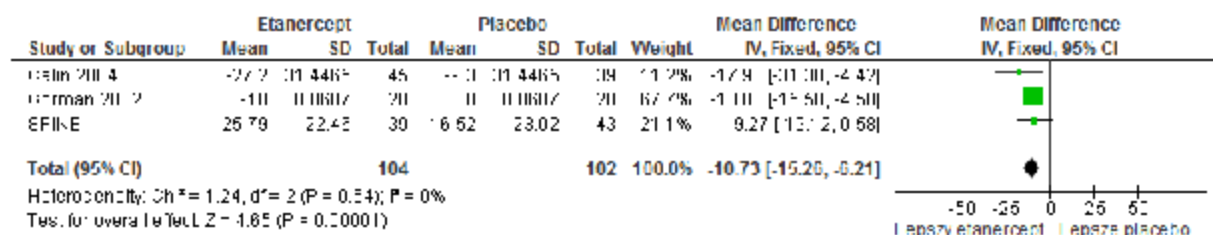
Szczegóły przedstawiono w Tab. 120 oraz na Ryc. 57.

Tab. 120. Zmiana wyniku PTGA w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Calin 2004	12	45	-27,2	31,45	39	-9,3	31,45	<b>-17,90 (-31,38; -4,42)</b>	0,0110
Gorman 2002	16	20	-10	8,87	20	0	8,87	<b>-10,00 (-15,50; -4,50)</b>	0,0010
SPINE*	12	39	-25,79	22,46	43	-16,52	23,02	-9,27 (-19,12; 0,58)	0,0688
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-10,73 (-15,26; -6,21)</b>	

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wyniki z rejestru clinicaltrials.gov

Ryc. 57. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku PTGA w 12/16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo



W badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-20,30, 95% CI=(-30,38; -10,22) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 121.

Tab. 121. Zmiana wyniku PTGA w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Davis 2003	24	138	-26,9	42,78	139	-6,6	42,78	<b>-20,30 (-30,38; -10,22)</b>	0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.13.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę oceny aktywności choroby przez pacjenta w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu.

Różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-8,40, 95% CI=(-21,63; 4,83) – wynik był nieistotny statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 122.

Tab. 122. Zmiana wyniku PTGA w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Tam 2014	26	20	-11	19,40	21	-2,6	23,70	-8,40 [-21,63; 4,83]	0,2208

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p



### 8.13.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept i golimumab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak wyniki porównania pośredniego z etanerceptem oraz golimumabem były nieistotne statystycznie. W przypadku porównania z adalimumabem w dłuższym horyzoncie czasowym wykazano przewagę komparatora nad przedmiotową interwencją. Warto jednak zauważyć, że wyniki w 24-tygodniowym horyzoncie pochodziły jedynie z badania ATLAS. W horyzoncie 12-tygodniowym łączny wynik pochodził z metaanalizy wyników badań ATLAS oraz Huang 2014. Wyniki obu badań – choć wykazały przewagę adalimumabu nad placebo – znacznie się różniły wielkością efektu (por. Tab. 118), który w oszacowaniu punktowym w badaniu ATLAS był ponad 2,5-krotnie większy niż w drugim badaniu. Wyniki dla pozostałych komparatorów były także bardziej zbliżone do wyników z badania Huang 2014. Dlatego uzyskaną na podstawie porównania pośredniego przewagę adalimumabu należy traktować z ostrożnością.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 123.

Tab. 123. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku PTGA w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12./16	-	-
Sek vs	9,35 (-21,11; 39,81)	-10,32 (-23,41; 2,77)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	26	-
Sek vs	<b>25,45 (4,72; 46,18)</b>	-0,75 (-16,64; 15,14)	-12,65 (-30,70; 5,40)	-

## 8.14 Ocena całkowitego bólu kręgosłupa

### 8.14.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 obserwowano zmianę oceny całkowitego bólu kręgosłupa w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym (na skali 0-

100). W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 28,47, zaś w grupie placebo o 6,75. Różnicę średnich oszacowano na MD=-21,72, 95% CI=(-32,36; -11,08) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo. Szczegóły przedstawiono w Tab. 124.

Tab. 124. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
MEASURE 2	16	72	-28,47	32,78	74	-6,75	32,78	<b>-21,72 (-32,36; -11,08)</b>	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

#### 8.14.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę oceny całkowitego bólu kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS i Huang 2014 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-31,00, 95% CI=(-41,39; -20,61), a w badaniu Huang 2014 na MD=-18,30, 95% CI=(-23,48; -13,12). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-23,82, 95% CI=(-36,16; -11,48). Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. W przypadku badania ATLAS różnica średnich była znacznie większa niż w drugim badaniu, co powoduje wystąpienie problemu heterogeniczności w tej metaanalizie ( $I^2 = 78\%$ ;  $p = 0,03$ ) – przeprowadzono model efektów losowych. Trudno określić przyczyny tak dużej rozbieżności wyników – oba badania są zblżone metodycznie i klinicznie (z wyjątkiem populacji – w badaniu Huang 2014 brały udział wyłącznie ośrodki chińskie, co może mieć wpływ na wyniki).

Szczegóły przedstawiono w Tab. 125 oraz na Ryc. 58.

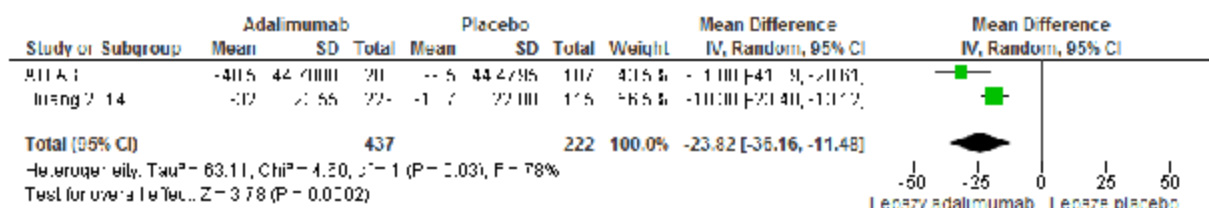
Tab. 125. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
ATLAS	12	208	-40,5	44,71	107	-9,5	44,48	<b>-31,00 (-41,39; -20,61)</b>	<0,0001

Huang 2014*	12	229	-32	23,55	115	-13,7	22,88	<b>-18,30 (-23,48; -13,12)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-23,82 (-36,16; -11,48)</b>	

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p;\* szczegółowe wyniki dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane w postaci zaokrąglonej

Ryc. 58. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-32,40, 95% CI=(-42,79; -22,01) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 126.

Tab. 126. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	-42,4	44,71	107	-10	44,48	<b>-32,40 (-42,79; -22,01)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.14.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę oceny całkowitego bólu kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu SPINE w 12. tygodniu oraz w badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu.

W badaniu SPINE różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-14,25, 95% CI=(-24,88; -3,62) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 127.

Tab. 127. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE*	12	39	-29,18	24,25	43	-14,93	24,82	-14,25 (-24,88; -3,62)	0,0103

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* szczegółowe wyniki dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane w postaci zaokrąglonej

W badaniu Davis 2003 różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-18,30, 95% CI=(-27,38; -9,22) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 128.

Tab. 128. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Davis 2003	24	138	-24	38,57	139	-5,7	38,57	-18,30 (-27,38; -9,22)	0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

#### 8.14.4 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab i etanercept) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 129.

Tab. 129. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12	-	-
Sek vs	2,10 (-14,19; 18,39)	-7,47 (-22,51; 7,57)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24.	-	-
Sek vs	10,68 (-4,19; 25,55)	-3,42 (-17,41; 10,57)	-	-

## 8.15 Ocena zapalenia kręgosłupa

### 8.15.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 obserwowano zmianę oceny zapalenia kręgosłupa w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym (na skali 0-10). W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 2,45, zaś w grupie placebo o 0,69. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,76, 95% CI=(-2,62; -0,90) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 130.

Tab. 130. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-2,45	2,66	74	-0,69	2,66	<b>-1,76 (-2,62; -0,90)</b>	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.15.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu zmianę oceny zapalenia kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniach ATLAS i Huang 2014 w 12. tygodniu oraz w badaniu ATLAS w 24. tygodniu.

W badaniu ATLAS w 12. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-2,64, 95% CI=(-3,82; -1,46), a w badaniu Huang 2014 na MD=-1,40, 95% CI=(-1,87; -0,93). Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę średnich oszacowano na MD=-1,90, 95% CI=[-3,09; -0,71]. Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo. Warto zwrócić jednak uwagę na problem heterogeniczności, pojawiający się w tej metaanalizie ( $I^2 = 73\%$ ;  $p = 0,06$ ) - przeprowadzono model efektów losowych. Trudno określić przyczyny tak dużej rozbieżności wyników - oba badania są zbliżone metodycznie i klinicznie (z wyjątkiem populacji - w badaniu Huang 2014 brały udział wyłącznie ośrodki chińskie, co może mieć wpływ na wyniki).

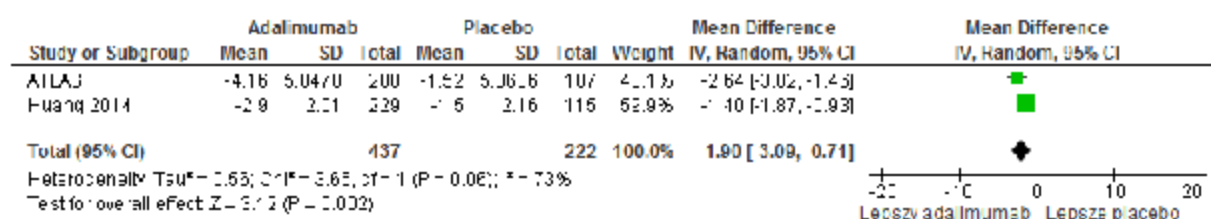
Szczegóły przedstawiono w Tab. 131 oraz na Ryc. 59.

Tab. 131. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	12	208	-4,16	5,05	107	-1,52	5,07	<b>-2,64 (-3,82; -1,46)</b>	<0,0001
Huang 2014*	12	229	-2,9	2,01	115	-1,5	2,16	<b>-1,40 (-1,87; -0,93)</b>	<0,0001
Metaanaliza, WMD (95%CI)								<b>-1,90 (-3,09; -0,71)</b>	

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* szczegółowe wyniki dotyczące średniej i SD zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov - w publikacji podano dane w postaci zaokrąglonej

Ryc. 59. Metaanaliza wyników: zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo



W badaniu ATLAS w 24. tygodniu różnicę średnich (adalimumab vs placebo) oszacowano na MD=-3,04, 95% CI=(-4,25; -1,83) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę adalimumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 132.

Tab. 132. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	24	208	-4,29	5,19	107	-1,25	5,17	<b>-3,04 (-4,25; -1,83)</b>	<0,0001

Ada - adalimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 8.15.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu zmianę oceny zapalenia kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Calin 2004 w 12. tygodniu oraz w badaniu Davis 2003 w 24. tygodniu.

W badaniu Calin 2004 różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-2,16, 95% CI=(-3,54; -0,78) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 133.

Tab. 133. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Calin 2004	12	45	-3,19	3,23	39	-1,03	3,23	<b>-2,16 (-3,54; -0,78)</b>	0,0030

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

W badaniu Davis 2003 różnicę średnich (etanercept vs placebo) oszacowano na MD=-2,03, 95% CI=(-3,04; -1,02) – wynik wykazał istotną statystycznie przewagę etanerceptu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 134.

Tab. 134. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Davis 2003	24	138	-2,8	4,28	139	-0,77	4,28	<b>-2,03 (-3,04; -1,02)</b>	0,0001

Eta - etanercept; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

#### 8.15.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu zmianę oceny zapalenia kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym oceniano w badaniu Tam 2014 w 26. tygodniu.

Różnicę średnich (golimumab vs placebo) oszacowano na MD=-2,20, 95% CI=(-4,90; 0,50) – wynik był nieistotny statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 135.

Tab. 135. Zmiana wyniku PTGA w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol			Plc			MD (95% CI)	P
		N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Tam 2014	26	20	-2,56	5,70	21	-0,36	2,37	-2,20 (-4,90; 0,50)	0,1178

Gol - golimumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p



### 8.15.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept i golimumab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 136.

Tab. 136. Porównanie pośrednie sekukinumabu (różnica średnich) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany oceny zapalenia kręgosłupa w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95%CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	-
Sek vs	0,14 [-1,33; 1,61]	0,40 [-1,23; 2,03]	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24.	26	-
Sek vs	1,28 [-0,20; 2,76]	0,27 [-1,06; 1,60]	0,44 [-2,39; 3,27]	-

## 9 Analiza skuteczności w populacji *naïve*

### 9.1 Porównanie sekukinumabu z placebo w populacji *naïve*

Przeprowadzono porównanie sekukinumabu z placebo na podstawie wszystkich dostępnych wyników w populacji pacjentów, którzy nie stosowali uprzednio inhibitorów TNF-alfa (tzw. populacja *naïve*). Uzyskane wyniki są o tyle wiarygodne, że w rozważanym badaniu stratyfikowano pacjentów ze względu na to, czy wcześniej stosowali inhibitory TNF-alfa.

W Tab. 137 i Tab. 138 przedstawiono szczegółowe wyniki w 16 tygodniu dla następujących punktów końcowych: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS PR oraz BASDAI, SF-36 PCS i ASQoL. Z wyjątkiem oszacowania ilorazu szans i różnicy ryzyka w punkcie ASAS PR, wszystkie wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo. W zdecydowanej większości przypadków oszacowania punktowe w populacji *naïve* były wyższe niż w populacji ogólnej, co wskazuje na większą skuteczność leku u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Tab. 137. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu w populacji *naïve* – zestawienie binarnych punktów końcowych

Punkt końcowy	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASAS20	30/44 (68,2%)	14/45 (31,1%)	<b>4,74</b> <b>(1,94; 11,61)</b>	0,0006	<b>37,07</b> <b>(17,77; 56,37)</b>	0,0002	<b>2,70 NNT</b> <b>(1,77; 5,63) NNT</b>
ASAS40	19/44 (43,2%)	8/45 (17,8%)	<b>3,52</b> <b>(1,33; 9,27)</b>	0,0110	<b>25,40</b> <b>(6,99; 43,82)</b>	0,0068	<b>3,94 NNT</b> <b>(2,28; 14,30)</b> NNT
ASAS5/6	22/44 (50,0%)	6/45 (13,3%)	<b>6,50</b> <b>(2,29; 18,45)</b>	0,0004	<b>36,67</b> <b>(18,86; 54,47)</b>	0,0001	<b>2,73 NNT</b> <b>(1,84; 5,30) NNT</b>
ASAS PR	8/44 (18,2%)	3/45 (6,7%)	3,11 (0,77; 12,61)	0,1120	11,52 (-2,01; 25,04)	0,0952	8,68 NNT (49,69 NNH; 3,99 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 138. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) w populacji *naïve* – zestawienie ciągłych punktów końcowych

Punkt końcowy	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
	N*	średnia**	SD	N*	średnia**	SD		
BASDAI	43	-2,56	2,23	42	-1,15	2,11	<b>-1,41 (-2,24; -0,58)</b>	0,0013
SF-36 PCS	43	7,46	6,56	43	2,96	6,56	<b>4,50 (1,73; 7,27)</b>	0,0021
ASQoL	43	-5,02	4,59	43	-1,94	4,59	<b>-3,08 (-5,02; -1,14)</b>	0,0025

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*liczba pacjentów, u których przeprowadzono odpowiednie pomiary na początku badania i w 16 tyg.; \*\*wartości średnich zaokrąglone do części setnych (a nie dziesiętnych) zaczerpnięto z abstraktów konferencyjnych

## 9.2 Porównanie pośrednie sekukinumabu w populacji *naïve* vs komparatory aktywne

Przedstawione w rozdz. 9.1 wyniki w populacji *naïve* porównano pośrednio (przez placebo) z otrzymanymi wynikami dla komparatorów (por. rozdz. 8). Porównanie takie wydaje się jak najbardziej uzasadnione, ponieważ w kryteriach wykluczenia z badań dla komparatorów wymieniano wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa, zaś w badaniu MEASURE 2 blisko 40% pacjentów doświadczyło niepowodzenia taką terapią. Oznacza to, że analizy przedstawione w rozdz. 8 są bardzo konserwatywne.

W rozdz. 9.2.1-9.2.7 przedstawiono wyniki porównania pośredniego sekukinumabu vs aktywne komparatory w dostępnych punktach końcowych, wymienionych w rozdz. 9.1.

### 9.2.1 Odpowiedź ASAS20

Wszystkie wyniki porównania pośredniego były nies istotne statystycznie, przy czym oszacowania punktowe w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem oraz golimumabem wyszły na korzyść sekukinumabu - uzyskano zatem wyniki lepsze niż w populacji mieszanej.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 139 i Tab. 140.

Tab. 139. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	10/12.
Sek vs	1,04 (0,40; 2,71)	1,14 (0,44; 2,98)	1,23 (0,46; 3,32)	0,77 (0,28; 2,16)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24.	24./26.	24
Sek vs	-	1,05 (0,37; 2,95)	1,20 (0,45; 3,21)	0,72 (0,24; 2,14)

Tab. 140. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	10/12.
Sek vs	2,07 (-18,46; 22,60)	3,07 (-17,64; 23,78)	6,07 (-17,20; 29,34)	-3,93 (-25,44; 17,58)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24.	24./26.	24
Sek vs	-	2,85 (-19,26; 24,96)	6,07 (-15,02; 27,16)	-4,89 (-27,12; 17,34)

### 9.2.2 Odpowiedź ASAS40

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie (choć punktowe oszacowania były na niekorzyść sekukinumabu).

Szczegóły przedstawiono w Tab. 141 i Tab. 142.

Tab. 141. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	0,61 (0,21; 1,79)	0,85 (0,30; 2,43)	0,74 (0,25; 2,21)	0,53 (0,16; 1,78)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	0,81 (0,26; 2,59)	0,68 (0,22; 2,13)	0,95 (0,32; 2,81)	0,53 (0,16; 1,82)

Tab. 142. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	-5,60 (-24,97; 13,77)	-4,60 (-24,68; 15,48)	-2,60 (-22,48; 17,28)	-11,03 (-32,05; 9,99)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	-0,94 (-21,53; 19,65)	-5,86 (-26,85; 15,13)	1,40 (-18,68; 21,48)	-9,33 (-30,23; 11,57)

### 9.2.3 Odpowiedź ASAS5/6

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 143 i Tab. 144.

Tab. 143. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	-
Sek vs	0,86 (0,28; 2,65)	1,06 (0,34; 3,31)	0,92 (0,23; 3,74)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	1,11 (0,33; 3,78)	0,98 (0,28; 3,47)	1,14 (0,36; 3,63)	0,58 (0,15; 2,27)

Tab. 144. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	-
Sek vs	-3,33 [-22,28; 15,62]	6,67 [-15,67; 29,01]	-0,33 [-22,08; 21,42]	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	4,11 [-15,92; 24,14]	8,35 [-11,69; 28,39]	2,67 [-16,85; 22,19]	-3,90 [-23,89; 16,09]

#### 9.2.4 Odpowiedź ASAS częściowa remisja (ASAS PR)

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 145 i Tab. 146.

Tab. 145. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	14	12
Sek vs	0,43 [0,09; 2,09]	0,48 [0,09; 2,66]	0,39 [0,07; 2,08]	0,19 [0,01; 4,90]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	24	24
Sek vs	0,65 [0,12; 3,41]	0,70 [0,13; 3,77]	0,45 [0,09; 2,29]	0,14 [0,01; 1,61]

Tab. 146. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12.	14.	12
Sek vs	-6,48 [-20,73; 7,77]	-8,48 [-26,56; 9,60]	-4,48 [-19,08; 10,12]	-6,13 [-25,20; 12,94]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24.	24.	24
Sek vs	-4,99 [-20,28; 10,30]	-0,83 [-16,10; 14,44]	-6,48 [-21,28; 8,32]	-9,59 [-24,50; 5,32]

### 9.2.5 Ocena aktywności choroby – BASDAI

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 147.

Tab. 147. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	10/12.
Sek vs	-0,17 (-1,70; 1,36)	0,16 (-0,86; 1,18)	-	0,93 (-0,25; 2,11)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	24.	26	-
Sek vs	0,39 (-0,61; 1,39)	0,50 (-0,76; 1,76)	-0,25 (-1,47; 0,97)	-

### 9.2.6 Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 148.

Tab. 148. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali SF-36 PCS w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	16.	14	-
Sek vs	0,64 (-3,19; 4,47)	-3,21 (-9,52; 3,10)	-0,63 (-3,76; 2,50)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	24	-
Sek vs	-1,00 (-4,49; 2,49)	-	-1,11 (-4,28; 2,06)	-

### 9.2.7 Ocena jakości życia według skali ASQoL

Podobnie jak w przypadku porównania w populacji mieszanej, wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 149.

Tab. 149. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja *naïve*) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASQoL w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [MD (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12.	12.	-	-
Sek vs	-0,88 [-3,05; 1,29]	0,07 [-3,24; 3,38]	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24.	-	-	-
Sek vs	-0,58 [-3,08; 1,92]	-	-	-



## 10 Analiza skuteczności w populacji z niedostateczną odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa

Przeprowadzono porównanie sekukinumabu z placebo na podstawie wszystkich dostępnych wyników w populacji pacjentów, którzy stosowali wcześniej inhibitory TNF-alfa i nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi (tzw. populacja *IR*; ang. *inadequate response*). Uzyskane wyniki są o tyle wiarygodne, że w rozważanym badaniu stratyfikowano pacjentów ze względu na to, czy wcześniej stosowali inhibitory TNF-alfa. Należy zwrócić jednak uwagę na małą liczebność pacjentów w tej podgrupie.

W Tab. 150 i Tab. 151 przedstawiono szczegółowe wyniki dla następujących punktów końcowych: ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS PR oraz BASDAI, SF-36 PCS i ASQoL. W zakresie punktów końcowych ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 i SF-36 PCS wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo. W szczególności ważne było wykazanie przewagi w pierwszorzędnym punkcie końcowym, tj. odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20.

W przypadku punktów: ASAS PR, BASDAI oraz ASQoL nie wykazano różnic w terapii sekukinumabem i placebo w rozważanej populacji.

Tab. 150. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu w populacji *IR* – zestawienie binarnych punktów końcowych

Punkt końcowy	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASAS20	14/28 (50,0%)	7/29 (24,1%)	<b>3,14 (1,02; 9,71)</b>	0,0466	<b>25,86 (1,66; 50,06)</b>	0,0362	<b>3,87 NNT (2,00; 60,11) NNT</b>
ASAS40	7/28 (25,0%)	0/29 (0,0%)	<b>20,58 (1,11; 380,16)</b>	0,0421	<b>25,00 (8,42; 41,58)</b>	0,0031	<b>4,00 NNT (2,40; 11,88) NNT</b>
ASAS5/6	9/28 (32,1%)	0/29 (0,0%)	<b>28,74 (1,58; 522,82)</b>	0,0233	<b>32,14 (14,46; 49,83)</b>	0,0004	<b>3,11 NNT (2,01; 6,92) NNT</b>
ASAS PR	2/28 (7,1%)	0/29 (0,0%)	5,57 (0,26; 121,28)	0,2749	7,14 (-4,05; 18,34)	0,2111	14,00 NNT (24,68 NNH; 5,45 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 151. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) w populacji IR – zestawienie ciągłych punktów końcowych

Punkt końcowy	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
	N*	średnia**	SD	N*	średnia**	SD		
BASDAI	24	-1,60	1,96	22	-0,59	1,88	-1,01 [-2,12; 0,10]	0,0811
SF-36 PCS	24	4,49	5,88	23	0,34	5,75	<b>4,15 (0,82; 7,48)</b>	0,0184
ASQoL	23	-2,39	3,84	23	-0,49	3,84	-1,90 [-4,12; 0,32]	0,1002

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*liczba pacjentów, u których przeprowadzono odpowiednie pomiary na początku badania i w 16 tyg.; \*\*wartości średnich zaokrąglone do części setnych (a nie dziesiętnych) zaczerpnięto z abstraktów konferencyjnych

## 11 Analiza bezpieczeństwa

W niniejszym raporcie analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona analogicznie do analizy skuteczności klinicznej. Przedstawiono odpowiednie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach, a następnie wyznaczono odpowiednie miary efektu (OR, RD i NNT). Na koniec każdego rozdziału przedstawiono także wyniki porównania pośredniego pomiędzy aktywnymi komparatorami.

Należy zauważyć, że badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie bezpieczeństwa. A zatem wnioski z porównania pośredniego należy przyjmować krytycznie.

### 11.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

#### 11.1.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wyniósł 65,3% w grupie stosującej sekukinumab i 63,5% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,08, 95% CI=(0,55; 2,13)] oraz różnica ryzyka [RD=1,76 p.p., 95% CI=(-13,77; 17,30)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 152.

Tab. 152. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	47/72 (65,3%)	47/74 (63,5%)	1,08 (0,55; 2,13)	0,823 9	1,76 (- 13,77; 17,30)	0,8238	56,68 NNT (7,26 NNH; 5,78 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.1.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu ATLAS w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni. Należy podkreślić, że w przypadku pierwszego badania punkt końcowy był zdefiniowany jako „pojawiające się podczas leczenia zdarzenie niepożądane” (ang. *treatment-emergent adverse event*), co może niedokładnie odpowiadać punktowi końcowemu z badania MEASURE 2. Z kolei w przypadku drugiego badania pacjenci stosujący placebo, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego

(ASAS20) w 12., 16. lub 20. tygodniu, mogli zacząć stosować adalimumab (w otwartej fazie badania). W publikacji nie zostało dokładnie wyjaśnione, w jaki sposób uwzględniono tych pacjentów w przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu Huang 2014 iloraz szans oszacowano na  $OR=1,87$ ,  $95\% CI=(1,12; 3,13)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=12,76$  p.p.,  $95\% CI=(2,92; 22,60)$ , a w badaniu ATLAS odpowiednio:  $OR=2,02$ ,  $95\% CI=(1,23; 3,32)$  i  $RD=15,19$  p.p.,  $95\% CI=(4,19; 26,18)$ . A zatem w obu badaniach uzyskano statystycznie istotną przewagę w grupie pacjentów stosujących placebo w porównaniu z adalimumabem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 153 i Tab. 154.

Tab. 153. Zdarzenia niepożądane ogółem (pojawiające się podczas leczenia) w ciągu 12 tygodni - adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	12	81/229 (35,4%)	26/115 (22,6%)	<b>1,87</b> <b>(1,12;</b> <b>3,13)</b>	0,0167	<b>12,76</b> <b>(2,92;</b> <b>22,60)</b>	0,0110	<b>7,84 NNT</b> <b>(4,42; 34,20)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 154. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni - adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI	P	
ATLAS	24	156/208 (75,0%)	64/107 (59,8%)	<b>2,02</b> <b>(1,23;</b> <b>3,32)</b>	0,0058	<b>15,19</b> <b>(4,19;</b> <b>26,18)</b>	0,0068	<b>6,58 NNT</b> <b>(3,82; 23,87)</b> NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.1.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w badaniach Barkham 2010 i SPINE w horyzoncie 12 tygodni.

W badaniu Barkham 2010 iloraz szans oszacowano na  $OR=4,75$ ,  $95\% CI=(0,48; 46,91)$ , zaś różnicę ryzyka na  $RD=15,00$  p.p.,  $95\% CI=(-4,96; 34,96)$ , a w badaniu SPINE odpowiednio:  $OR=0,86$ ,  $95\% CI=(0,35; 2,11)$  i  $RD=-3,58$  p.p.,  $95\% CI=(-24,46; 17,30)$ . A zatem w obu badaniach wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na  $OR=1,14$ ,  $95\%$

CI={0,51; 2,56}, zaś różnicę ryzyka na RD=3 p.p., 95% CI={-13; 18}<sup>19</sup> – wyniki nie były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć dosyć duże ryzyko heterogeniczności (I<sup>2</sup> = 45%-47%; p = 0,17-0,18), która uwidacznia się już w wynikach pojedynczych badań (w badaniu Barkham 2010 punktowa estymacja OR i RD pokazywała więcej zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących etanercept, a w badaniu SPINE u pacjentów stosujących placebo). Dlatego też wnioskuje się na podstawie tych wyników wiąże się z niepewnością.

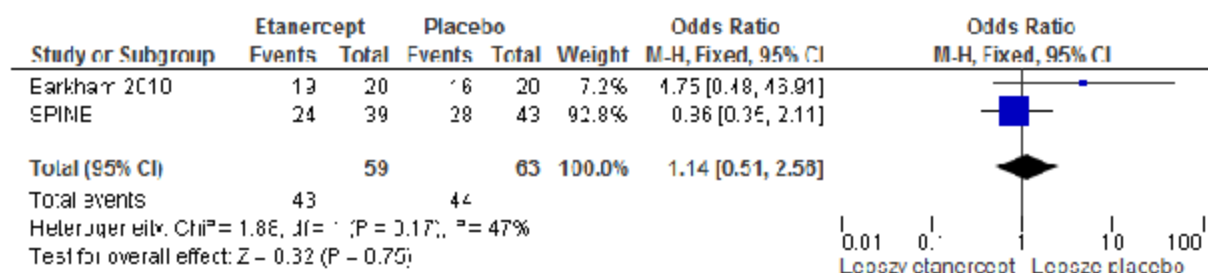
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 155 oraz na rysunkach: Ryc. 60 i Ryc. 61.

Tab. 155. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Barkham 2010	12	19/20 (95,0%)	16/20 (80,0%)	4,75 (0,48; 46,91)	0,1823	15,00 (-4,96; 34,96)	0,1408	6,67 NNT (20,14 NNH; 2,86 NNT)
SPINE	12	24/39 (61,5%)	28/43 (65,1%)	0,86 (0,35; 2,11)	0,7370	-3,58 (- 24,46; 17,30)	0,7370	27,95 NNH (4,09 NNH; 5,78 NNT)
Wynik metaanalizy				1,14 (0,51; 2,56)		3 (-13; 18)		-

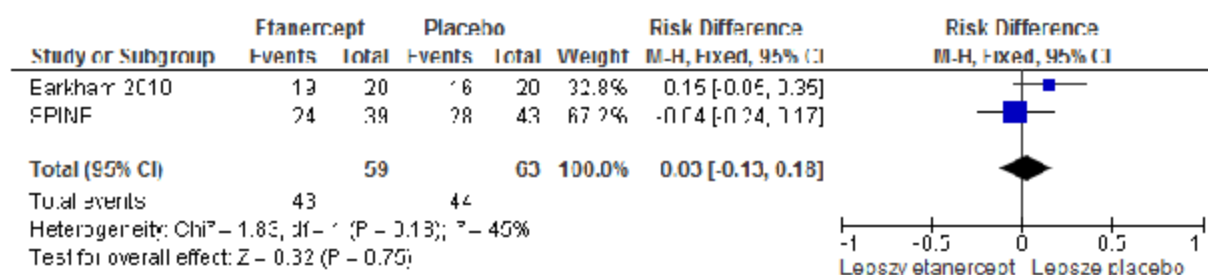
Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 60. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



<sup>19</sup> Wyniki metaanalizy w programie Revman są szacowane w postaci ułamków (a nie punktów procentowych), do 2. miejsca po przecinku. W niniejszym opracowaniu wyniki przedstawiano w postaci p.p. i stąd w przypadku oszacowań pochodzących z metaanalizy nie można było uzyskać większej dokładności – liczby są zaokrąglone do jedności.

Ryc. 6.1. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.1.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE, zarówno w horyzoncie krótszym, tj. 16 tygodni, jak i dłuższym – 24 tygodnie.

W 16-tygodniowym horyzoncie czasowym w badaniu Bao 2014 ryzyka zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów stosujących golimumab i placebo były bardzo zbliżone (30,6% vs 31,4%). Iloraz szans oszacowano na OR=0,96, 95% CI=(0,54; 1,72), a różnicę ryzyka na RD=-0,87 p.p., 95% CI=(-13,30; 11,55). Z kolei w badaniu GO-RAISE więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej golimumab. Iloraz szans oszacowano na OR=1,32, 95% CI=(0,69; 2,54), zaś różnicę ryzyka na RD=4,96 p.p., 95% CI=(-6,96; 16,88). Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=1,10, 95% CI=(0,71; 1,70), zaś różnicę ryzyka na RD=2 p.p., 95% CI=(-7; 11) – wyniki nie były istotne statystycznie.

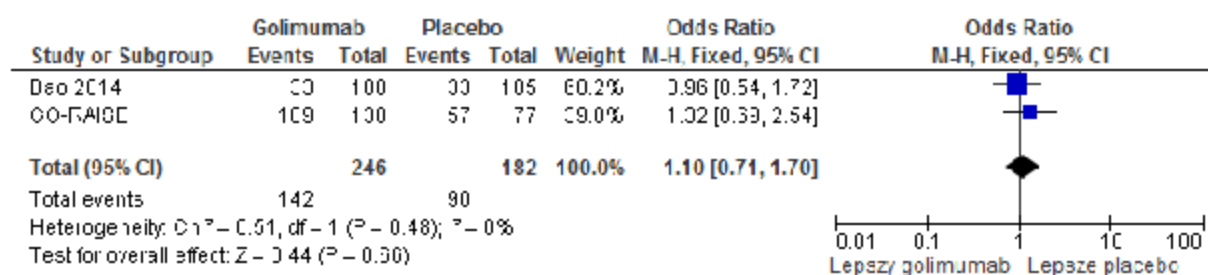
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 156 oraz na rysunkach: Ryc. 62 i Ryc. 63.

Tab. 156. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo

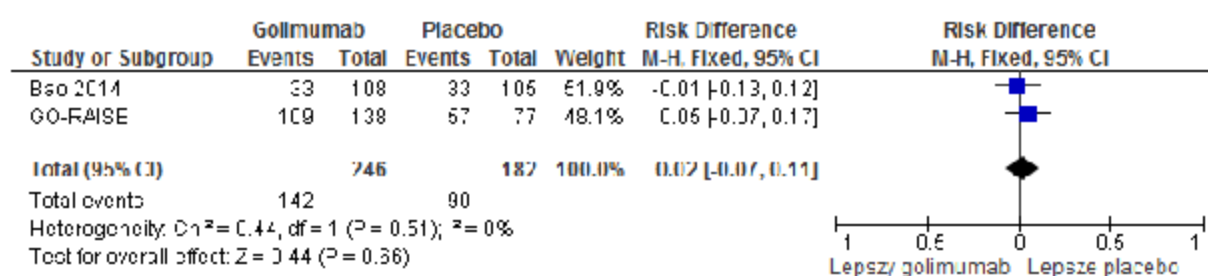
Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Bao 2014	16	33/108 (30,6%)	33/105 (31,4%)	0,96 (0,54; 1,72)	0,8904	-0,87 (-13,30; 11,55)	0,8904	114,55 NNH (7,52 NNH; 8,66 NNT)
GO-RAISE	16	109/138 (79,0%)	57/77 (74,0%)	1,32 (0,69; 2,54)	0,4066	4,96 (-6,96; 16,88)	0,4149	20,16 NNT (14,36 NNH; 5,92 NNT)
Wynik metaanalizy				1,10 (0,71; 1,70)		2 (-7; 11)		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; ; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 62. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 63. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W 24-tygodniowym horyzoncie czasowym w badaniu Bao 2014 ryzyka zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów stosujących golimumab i placebo były bardzo zbliżone (38,9% vs 34,3%) – tym razem jednak więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej lek. Iloraz szans oszacowano na  $OR=1,22$ ,  $95\% CI=(0,70; 2,13)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=-4,60$  p.p.,  $95\% CI=(-8,32; 17,52)$ . Z kolei w badaniu GO-RAISE iloraz szans oszacowano na  $OR=1,70$ ,  $95\% CI=(0,84; 3,43)$ , zaś różnicę ryzyka na  $RD=8,16$  p.p.,  $95\% CI=(-3,03; 19,35)$ . Oszacowane wyniki w obu badaniach – tak jak w krótszym horyzoncie czasowym – nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na  $OR=1,38$ ,  $95\% CI=(0,89; 2,14)$ , zaś różnicę ryzyka na  $RD=6$  p.p.,  $95\% CI=(-2; 15)$  – wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 157 oraz na rysunkach: Ryc. 64 i Ryc. 65.

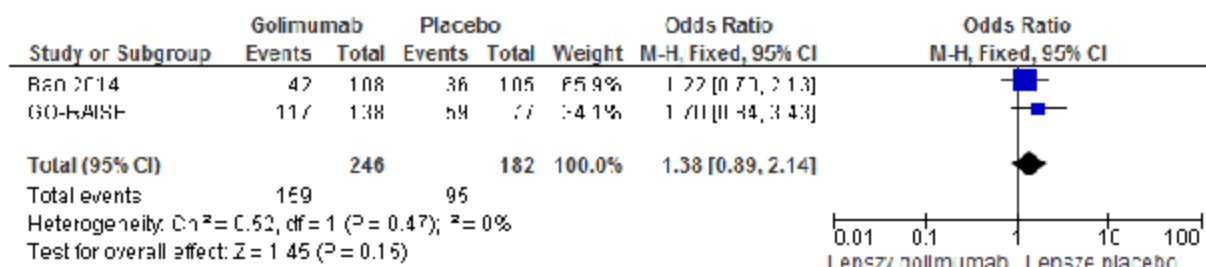
Tab. 157. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.*)	P	
Bao 2014	24	42/108 (38,9%)	36/105 (34,3%)	1,22 (0,70; 2,13)	0,4859	4,60 (-8,32; 17,52)	0,485 0	21,72 NNT (12,02 NNH; 5,71 NNT)
GO-RAISE	24	117/138	59/77	1,70	0,1392	8,16 (-3,03; 19,35)	0,153	12,26 NNT

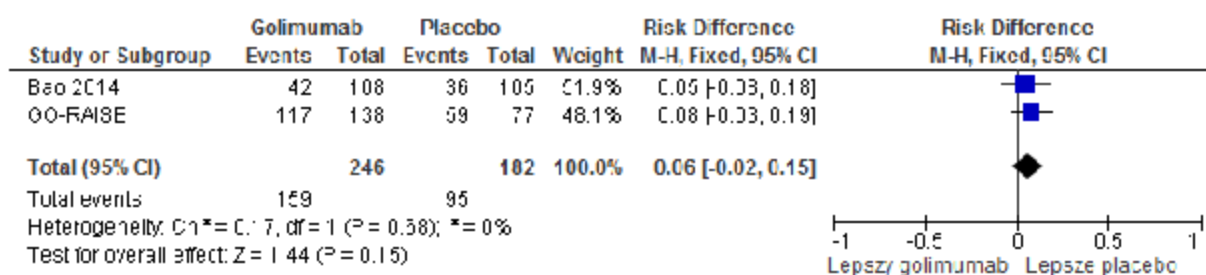
		(84,8%)	(76,6%)	(0,84; 3,43)		19,35)	1	(32,96 NNH; 5,17 NNT)
Wynik metaanalizy				1,38 (0,89; 2,14)		6 (-2; 15)		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; ; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 64. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 65. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.1.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w badaniach ASSERT i Marzo-Ortega 2005 w horyzoncie odpowiednio 24 i 30 tygodni.

W obu badaniach odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących infliksymab, przy czym w badaniu ASSERT różnica ta była znacznie mniejsza niż w badaniu Marzo-Ortega 2005. Oszacowane ilorazy szans wyniosły odpowiednio: OR=1,79, 95% CI=(0,97; 3,33) i OR=5,20, 95% CI=(0,98; 27,65), zaś różnice ryzyka: RD=10,18 p.p., 95% CI=(-1,27; 21,63) i RD=32,14 p.p., 95% CI=(6,12; 58,17). Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=2,11, 95% CI=(1,19; 3,72), zaś różnicę ryzyka na RD=18 p.p., 95% CI=(-3; 39). W przypadku wyniku metaanalizy z wykorzystaniem ilorazu szans wykazano istotną statystycznie różnicę na



korzyść placebo. W przypadku metaanalizy z wykorzystaniem różnicy ryzyka wystąpił problem heterogeniczności ( $I^2=56\%$ ;  $p=0,13$ ) i dlatego zastosowano model efektów losowych.

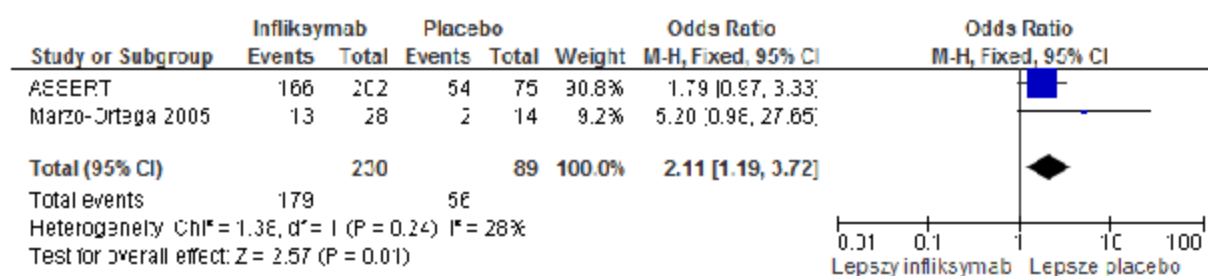
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 158 oraz na rysunkach: Ryc. 66 i Ryc. 67.

Tab. 158. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo

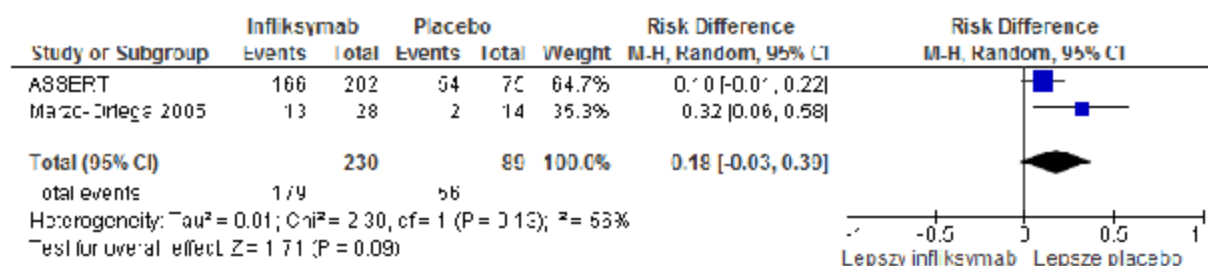
Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	166/202 (82,2%)	54/75 (72,0%)	1,79 (0,97; 3,33)	0,0647	10,18 (-1,27; 21,63)	0,0815	9,82 NNT (78,60 NNH; 4,62 NNT)
Marzo-Ortega 2005	30	13/28 (46,4%)	2/14 (14,3%)	5,20 (0,98; 27,65)	0,0532	32,14 (6,12; 58,17)	0,0155	3,11 NNT (1,72; 16,34) NNT
Wynik metaanalizy				<b>2,11 (1,19; 3,72)</b>		18 (-3; 39)		-

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 66. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 67. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.1.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę

efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki – choć punktowo na korzyść sekukinumabu – nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 159 i Tab. 160.

Tab. 159. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12	16	-
Sek vs	0,58 (0,25; 1,35)	0,95 (0,33; 2,72)	0,98 (0,44; 2,20)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	24/30
Sek vs	0,53 (0,23; 1,24)	-	0,78 (0,35; 1,75)	0,51 (0,21; 1,24)

Tab. 160. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12	16	-
Sek vs	-11,00 (-29,39; 7,39)	-1,24 (-23,19; 20,71)	-0,24 (-18,19; 17,71)	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	24/30
Sek vs	-13,43 (-32,46; 5,60)	-	-4,24 (-21,95; 13,47)	-16,24 (-42,36; 9,88)

## 11.2 Poważne zdarzenia niepożądane

### 11.2.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających poważnego zdarzenia niepożądanego wyniósł 5,6% w grupie stosującej sekukinumab

i 4,1% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,39, 95% CI=(0,30; 6,45)] oraz różnica ryzyka [RD=95% CI=(-5,44; 8,44)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 161.

Tab. 161. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	4/72 (5,6%)	3/74 (4,1%)	1,39 (0,30; 6,45)	0,6724	1,50 (-5,44; 8,44)	0,6716	66,60 NNT (18,38 NNH; 11,84 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.2.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu ATLAS w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni. Należy podkreślić, że w przypadku drugiego badania pacjenci stosujący placebo, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego (ASAS20) w 12., 16. lub 20. tygodniu, mogli zacząć stosować adalimumab (w otwartej fazie badania). W publikacji nie zostało dokładnie wyjaśnione, w jaki sposób uwzględniono tych pacjentów w przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu Huang 2014 iloraz szans oszacowano na OR=0,50, 95% CI=(0,03; 8,07), a różnicę ryzyka na RD=-0,43 p.p., 95% CI=(-2,33; 1,47), a w badaniu ATLAS odpowiednio: OR=1,03, 95% CI=(0,25; 4,20) i RD=0,08 p.p., 95% CI=(-3,79; 3,95). A zatem w obu badaniach wyniki te nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 162 i Tab. 163.

Tab. 162. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	12	1/229 (0,4%)	1/115 (0,9%)	0,50 (0,03; 8,07)	0,6252	-0,43 (-2,33; 1,47)	0,6551	231,01 NNH (42,87 NNH; 68,17 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 163. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	6/208 (2,9%)	3/107 (2,8%)	1,03 (0,25; 4,20)	0,9675	0,08 (-3,79; 3,95)	0,9673	1236,44 NNT (26,41 NNH; 25,33 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.2.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniach Calin 2004 i SPINEw horyzoncie 12 tygodni, w badaniu Gorman 2002 w horyzoncie 16 tygodni oraz w badaniu Davis 2003 w horyzoncie 24 tygodni.

W badaniu Calin 2004 iloraz szans oszacowano na OR=2,66, 95% CI=(0,11; 67,27), a różnicę ryzyka na RD=2,22 p.p., 95% CI=(-3,96; 8,40), w badaniu Gorman 2002 odpowiednio: OR=3,15, 95% CI=(0,12; 82,17) i RD=5,00 p.p., 95% CI=(-7,80; 17,80), a w badaniu SPINE odpowiednio: OR=2,27, 95% CI=(0,20; 26,07) i RD=2,80 p.p., 95% CI=(-5,46; 11,06). Wszystkie wyniki nie były istotne statystycznie (choć punktowo na korzyść grupy stosującej placebo).

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=2,60, 95% CI=(0,49; 13,77), zaś różnicę ryzyka na RD=3 p.p., 95% CI=(-2; 8) - wyniki nie były istotne statystycznie.

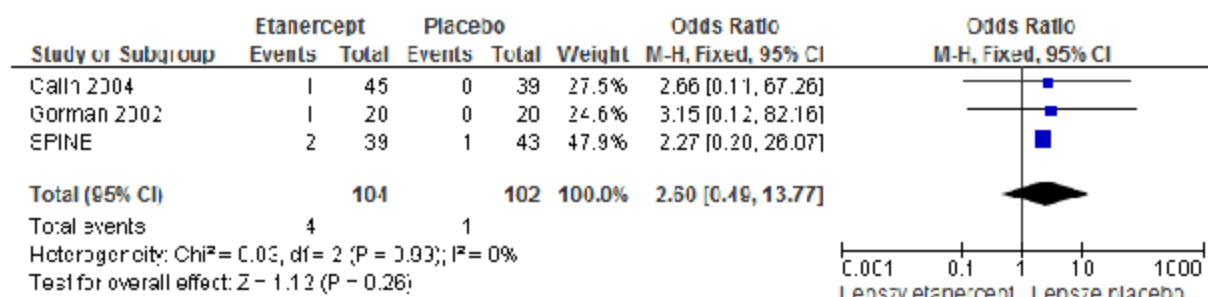
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 164 oraz na rysunkach: Ryc. 68i Ryc. 69.

Tab. 164. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo

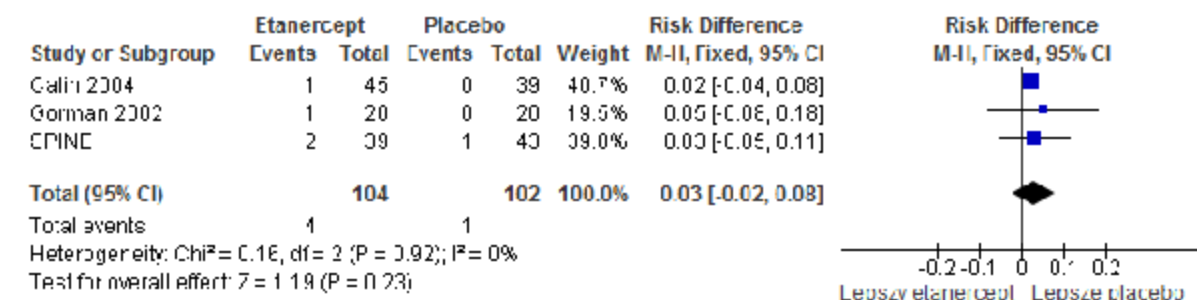
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	1/45 (2,2%)	0/39 (0,0%)	2,66 (0,11; 67,27)	0,5522	2,22 (-3,96; 8,40)	0,4810	45,00 NNT (25,26 NNH; 11,90 NNT)
Gorman 2002	16	1/20 (5,0%)	0/20 (0,0%)	3,15 (0,12; 82,17)	0,4898	5,00 (-7,80; 17,80)	0,4439	20,00 NNT (12,82 NNH; 5,62 NNT)
SPINE	12	2/39 (5,1%)	1/43 (2,3%)	2,27 (0,20; 26,07)	0,5103	2,80 (-5,46; 11,06)	0,5060	35,68 NNT (18,33 NNH; 9,04 NNT)
Wynik metaanalizy				2,60 (0,49; 13,77)		3 (-2; 8)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 68. Metaanaliza wyników: poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni - etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 69. Metaanaliza wyników: poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni - etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu Davis 2003 iloraz szans oszacowano na OR=1,87, 95% CI=(0,61; 5,73), a różnicę ryzyka na RD=2,92 p.p., 95% CI=(-2,23; 8,08). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 165.

Tab. 165. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	9/138 (6,5%)	5/139 (3,6%)	1,87 (0,61; 5,73)	0,2733	2,92 (-2,23; 8,08)	0,2660	34,19 NNT (44,87 NNH; 12,38 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, którym poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

### 11.2.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu GO-RAISE, zarówno w horyzoncie krótszym, tj. 16 tygodni, jak i dłuższym – 24 tygodnie.

W obu horyzontach czasowych więcej poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej placebo. Iloraz szans w horyzoncie 16-tygodniowym oszacowano na  $OR=0,69$ ,  $95\% CI=(0,18; 2,63)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=-1,57$  p.p.,  $95\% CI=(-7,43; 4,28)$ , zaś w dłuższym horyzoncie odpowiednio:  $OR=0,54$ ,  $95\% CI=(0,15; 1,93)$  i  $RD=-2,87$  p.p.,  $95\% CI=(-9,20; 3,46)$ . Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 166 i Tab. 167.

Tab. 166. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	16	5/138 (3,6%)	4/77 (5,2%)	0,69 (0,18; 2,63)	0,583 1	-1,57 (- 7,43; 4,28)	0,59 89	63,63 NNH (13,46 NNH; 23,34 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 167. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	5/138 (3,6%)	5/77 (6,5%)	0,54 (0,15; 1,93)	0,344 5	-2,87 (- 9,20; 3,46)	0,37 38	34,84 NNH (10,87 NNH; 28,94 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.2.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniach Braun 2002 w horyzoncie 12 tygodni oraz ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

W obu horyzontach czasowych więcej poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej infliksymab. Iloraz szans w horyzoncie 12-tygodniowym oszacowano na  $OR=7,89$ ,  $95\% CI=(0,39; 158,74)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=8,82$  p.p.,  $95\% CI=(-1,83; 19,47)$ , zaś w dłuższym horyzoncie odpowiednio:  $OR=1,31$ ,  $95\% CI=(0,27; 6,45)$  i  $RD=0,80$  p.p.,  $95\% CI=(-3,63; 5,23)$ . Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 168 i Tab. 169.

Tab. 168. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	3/34 (8,8%)	0/35 (0,0%)	7,89 (0,39; 158,74)	0,1775	8,82 (-1,83; 19,47)	0,1044	11,33 NNT (54,78 NNH; 5,14 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 169. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	7/202 (3,5%)	2/75 (2,7%)	1,31 (0,27; 6,45)	0,7397	0,80 (-3,63; 5,23)	0,7240	125,21 NNT (27,51 NNH; 19,11 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.2.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 170 i Tab. 171.

Tab. 170. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12/16	16	12

Sek vs	2,78 (0,11; 67,55)	0,53 (0,06; 5,15)	2,01 (0,26; 15,45)	0,18 (0,01; 5,14)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24
Sek vs	1,35 (0,17; 10,85)	0,74 (0,11; 4,97)	2,57 (0,35; 18,95)	1,06 (0,12; 9,64)

Tab. 171. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12/16	16	12
Sek vs	1,93 (-5,27; 9,13)	-1,50 (-10,05; 7,05)	3,07 (-6,01; 12,15)	-7,32 (-14,51; -0,13)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24
Sek vs	1,42 (-6,53; 9,37)	-1,42 (-10,07; 7,23)	4,37 (-5,02; 13,76)	0,70 (-7,53; 8,93)

## 11.3 Zgony

### 11.3.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 w rozpatrywanym horyzoncie czasowym nie odnotowano przypadków zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 172.

Tab. 172. Zgony w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	0/74 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,64; 2,64)	1,0000	N.A. NNH (37,87 NNH; 37,87 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, którym poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.3.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące zgonu przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu ATLAS w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni. Tak jak w badaniu MEASURE 2 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 173 i Tab. 174.



Tab. 173. Zgony w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	12	0/229 (0,0%)	0/115 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,34; 1,34)	1,0000	N.A. NNH (74,88 NNH; 74,88 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 174. Zgony w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	0/208 (0,0%)	0/107 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,44; 1,44)	1,0000	N.A. NNH (69,37 NNH; 69,37 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.3.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące zgonu przedstawiono w badaniu van der Heijde 2006 w horyzoncie czasowym 12 tygodni. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 175.

Tab. 175. Zgony w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
van der Heijde 2006	12	0/155 (0,0%)	0/51 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,80; 2,80)	1,0000	N.A. NNH (35,76 NNH; 35,76 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.3.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące zgonu przedstawiono w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE, zarówno w horyzoncie krótszym, tj. 14 albo 16 tygodni, jak i dłuższym – 24 tygodnie.

W żadnym z badań nie odnotowano przypadków zgonu.

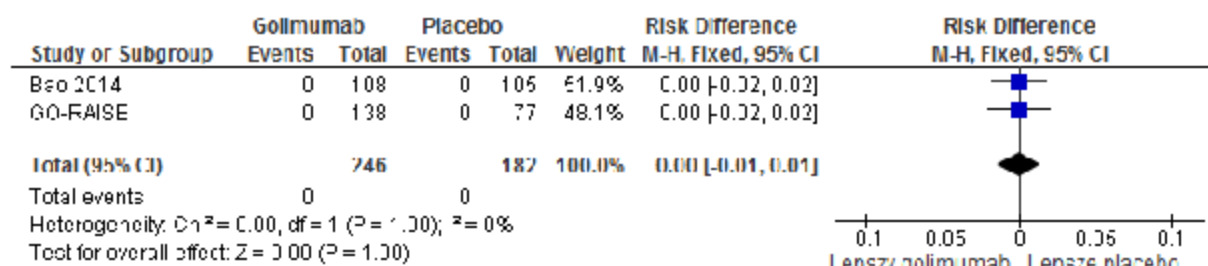
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 176 i Tab. 177 oraz na Ryc. 70 i Ryc. 71.

Tab. 176. Zgony w ciągu 14/16 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.*)	P	
Bao 2014	16	0/108 (0,0%)	0/105 (0,0%)	-	-	0,00 [-1,82; 1,82]	1,0000	N.A. NNH (54,96 NNH; 54,96 NNT)
GO-RAISE	14	0/138 (0,0%)	0/77 (0,0%)	-	-	0,00 [-2,03; 2,03]	1,0000	N.A. NNH (49,22 NNH; 49,22 NNT)
Wynik metaanalizy				-	-	0,00 [-1; 1]	-	-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 70. Metaanaliza wyników: zgony w ciągu 14/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka

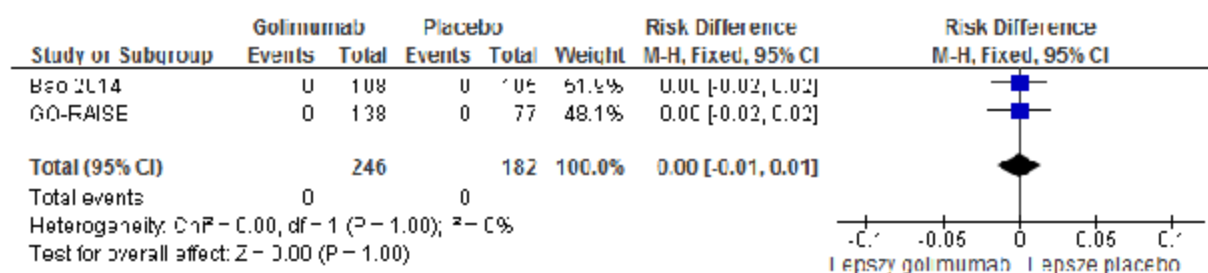


Tab. 177. Zgony w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)*	P	
Bao 2014	24	0/108 (0,0%)	0/105 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,82; 1,82)	1,0000	N.A. NNH (54,96 NNH; 54,96 NNT)
GO-RAISE	24	0/138 (0,0%)	0/77 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,03; 2,03)	1,0000	N.A. NNH (49,22 NNH; 49,22 NNT)
Wynik metaanalizy				-	-	0,00 (-1; 1)	-	-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 71. Metaanaliza wyników: zgony ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.3.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące zgonu przedstawiono w badaniach Braun 2002 w horyzoncie 12 tygodni oraz ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

W żadnym z badań nie odnotowano przypadków zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 178 i Tab. 179.

Tab. 178. Zgony w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	0/34 (0,0%)	0/35 (0,0%)	-	-	0,00 (-5,48; 5,48)	1,0000	N.A. NNH (18,24 NNH; 18,24 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 179. Zgony w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	0/202 (0,0%)	0/75 (0,0%)	-	-	0,00 [-1,94; 1,94]	1,00 00	N.A. NNH (51,51 NNH; 51,51 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.3.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Jako miarę efektu wykorzystano różnicę ryzyka – nie było możliwości wyznaczenia ilorazu szans, ponieważ w żadnym z badań nie odnotowano przypadku zgonu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 180.

Tab. 180. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zgonów w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12	14/16	12
vs Sek	0,00 [-2,96; 2,96]	0,00 [-3,85; 3,85]	0,00 [-2,82; 2,82]	0,00 [-6,08; 6,08]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	24
vs Sek	0,00 [-3,01; 3,01]	-	0,00 [-2,82; 2,82]	0,00 [-3,28; 3,28]

## 11.4 Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych

### 11.4.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało leczenie 6,9% pacjentów stosujących sekukinumab i 5,4% pacjentów stosujących placebo. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,31, 95% CI=(0,34; 5,07)] oraz różnica ryzyka [RD=1,54, 95% CI=(-6,27; 9,35)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 181.

Tab. 181. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	5/72 (6,9%)	4/74 (5,4%)	1,31 (0,34; 5,07)	0,6998	1,54 (-6,27; 9,35)	0,6994	64,98 NNT (15,94 NNH; 10,69 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.4.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu Huang 2014 i Pedersen 2016 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu ATLAS i M03-606 w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni.

W badaniu Huang 2014 iloraz szans oszacowano na OR=0,50, 95% CI=(0,03; 8,07), a różnicę ryzyka na RD=-0,43 p.p., 95% CI=(-2,33; 1,47), a w badaniu Pedersen 2016 odpowiednio: OR=1,08, 95% CI=(0,06; 18,30) i RD=0,30 p.p., 95% CI=(-10,18; 10,77). W obu badaniach wyniki nie były istotne statystycznie, przy czym w przypadku pierwszego badania oszacowanie punktowe było na korzyść adalimumabu, a w drugim badaniu na korzyść placebo.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=0,74, 95% CI=(0,10; 5,37), zaś różnicę ryzyka na RD=-0 p.p., 95% CI (-3; 2) - wyniki nie były istotne statystycznie.

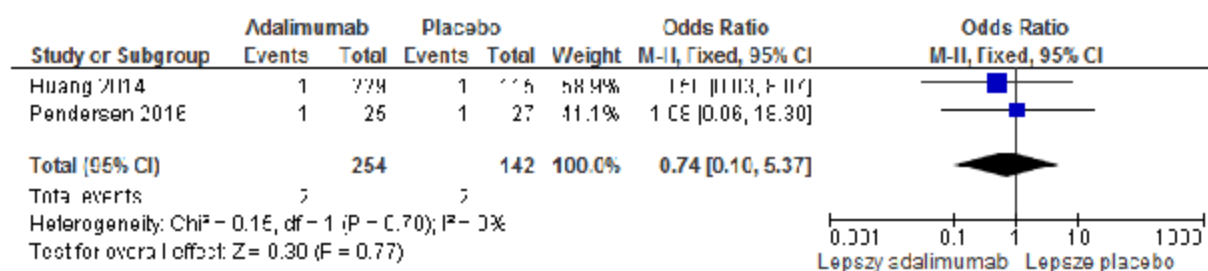
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 182 oraz na Ryc. 72 i Ryc. 73.

Tab. 182. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo

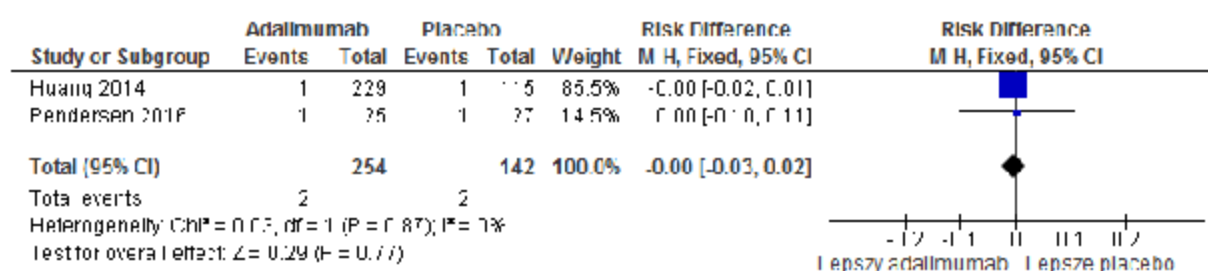
Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	12	1/229 (0,4%)	1/115 (0,9%)	0,50 (0,03; 8,07)	0,6252	-0,43 (-2,33; 1,47)	0,6551	231,01 NNH (42,87 NNH; 68,17 NNT)
Pedersen 2016	12	1/25 (4,0%)	1/27 (3,7%)	1,08 (0,06; 18,30)	0,9557	0,30 (-10,18; 10,77)	0,9558	337,50 NNT (9,82 NNH; 9,28 NNT)
Wynik metaanalizy				0,74 (0,10; 5,37)		-0 (-3; 2)		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 72. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 73. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W badaniu ATLAS iloraz szans oszacowano na OR=1,29, 95% CI=(0,25; 6,78), a różnicę ryzyka na RD=0,53 p.p., 95% CI=(-2,77; 3,84). Z kolei w badaniu Pedersen 2016 nie odnotowano pacjentów przerywających leczenie, nie było więc możliwości wyznaczenia ilorazu szans (wyznaczono różnicę ryzyka). W obu badaniach uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączną różnicę ryzyka oszacowano na RD=0 p.p., 95% CI=(-2; 3); wynik nie był istotny statystycznie.

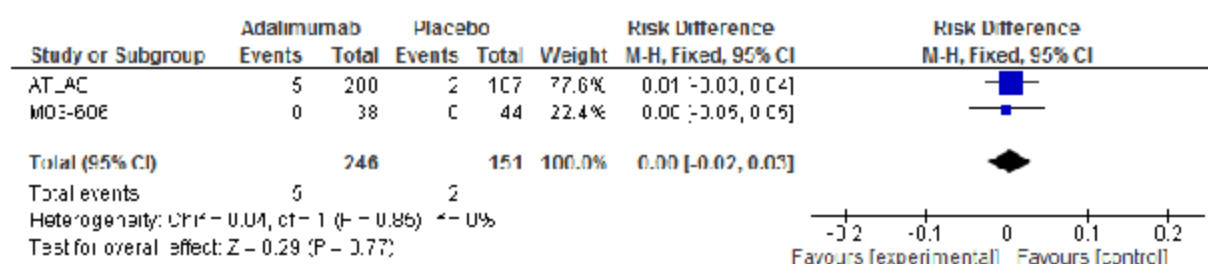
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 183 oraz na Ryc. 74 i Ryc. 75.

Tab. 183. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)*	P	
ATLAS	24	5/208 (2,4%)	2/107 (1,9%)	1,29 (0,25; 6,78)	0,7610	0,53 (-2,77; 3,84)	0,7511	187,03 NNT (36,11 NNH; 26,05 NNT)
M03-606	24	0/38 (0,0%)	0/44 (0,0%)	-	-	0,00 (-4,67; 4,67)	1,0000	N.A. NNH (21,39 NNH; 21,39 NNT)
Wynik metaanalizy				-		0 (-2; 3)		-

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \* wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 74. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.4.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniach Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni, Gorman 2002 w horyzoncie 16 tygodni oraz w badaniu Davis 2003 w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni.

W badaniach Calin 2004 oraz Gorman 2002 nie odnotowano pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach, natomiast w pozostałych dwóch badaniach (w krótkim horyzoncie czasowym) – SPINE i van der Heijde 2006 wystąpili tacy pacjenci w grupie stosującej etanercept, odpowiednio 2,6% i 3,9%.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w podobnym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans (na podstawie wyników dwóch badań) oszacowano na OR=4,05, 95% CI=(0,46; 35,47), zaś różnicę ryzyka (na podstawie wszystkich czterech badań) na RD=2 p.p., 95% CI=(-1; 5) – wyniki nie były istotne statystycznie.

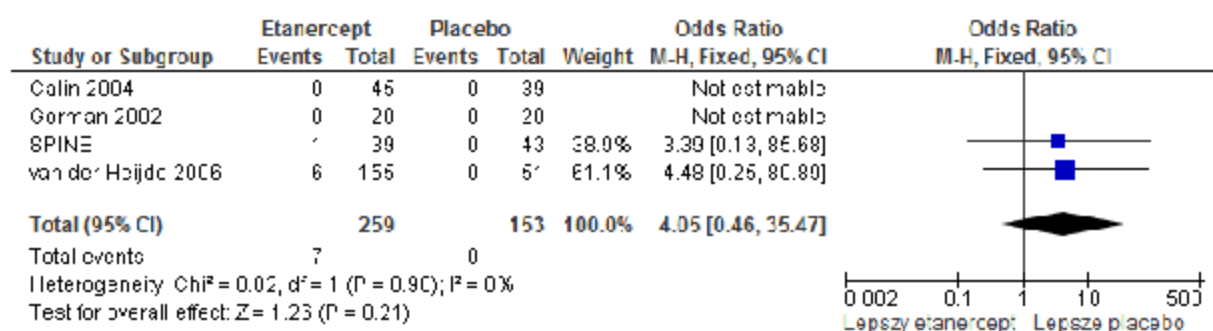
Szczegóły przedstawiono w Tab. 184 oraz na Ryc. 75 i Ryc. 76.

Tab. 184. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo

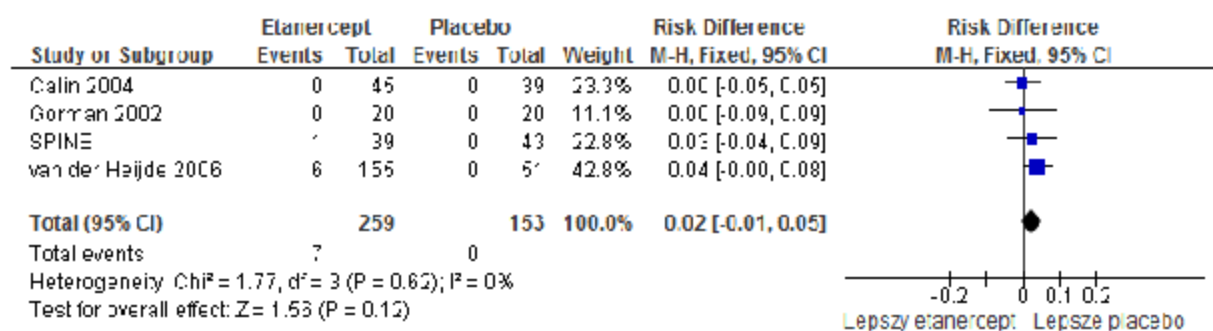
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	0/45 (0,0%)	0/39 (0,0%)	-	-	0,00 (-4,56; 4,56)	1,0000	N.A. NNH (21,91 NNH; 21,91 NNT)
Gorman 2002	16	0/20 (0,0%)	0/20 (0,0%)	-	-	0,00 (-9,22; 9,22)	1,0000	N.A. NNH (10,84 NNH; 10,84 NNT)
SPINE	12	1/39 (2,6%)	0/43 (0,0%)	3,39 (0,13; 85,68)	0,4588	2,56 (-4,10; 9,23)	0,4511	39,00 NNT (24,36 NNH; 10,83 NNT)
van der Heijde 2006	12	6/155 (3,9%)	0/51 (0,0%)	4,48 (0,25; 80,89)	0,3099	3,87 (-0,24; 7,98)	0,0647	25,83 NNT (423,46 NNH; 12,53 NNT)
Wynik metaanalizy				4,05 (0,46; 35,47)		2 (-1; 5)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 75. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 76. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka





W badaniu Davis 2003 iloraz szans oszacowano na  $OR=7,37$ ,  $95\% CI=(0,89; 60,76)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=4,35$  p.p.,  $95\% CI=(0,43; 8,27)$ . Wynik w postaci różnicy ryzyka wykazał istotną statystycznie przewagę placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 185.

Tab. 185. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	7/138 (5,1%)	1/139 (0,7%)	7,37 (0,89; 60,76)	0,0633	<b>4,35 (0,43; 8,27)</b>	0,0296	22,97 NNT (12,09; 231,74) NNT

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.4.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na  $OR=2,27$ ,  $95\% CI=(0,25; 20,67)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=1,60$  p.p.,  $95\% CI=(-2,17; 5,37)$ ; wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 186.

Tab. 186. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	4/138 (2,9%)	1/77 (1,3%)	2,27 (0,25; 20,67)	0,4674	1,60 (-2,17; 5,37)	0,4058	62,51 NNT (46,03 NNH; 18,61 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.4.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badaniu Braun 2002 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniach ASSERT i Marzo-Ortega 2005 w horyzoncie dłuższym, tj. 24 albo 30 tygodni.

W przypadku krótszego horyzontu czasowego odnotowano 8,8% pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej infliksymab i 0% wśród pacjentów stosujących placebo. Iloraz szans oszacowano na  $OR=7,89$ ,  $95\%$

CI={0,39; 158,74}, a różnicę ryzyka na RD=8,82 p.p., 95% CI={-1,83; 19,47}; wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 187.

Tab. 187. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	3/34 (8,8%)	0/35 (0,0%)	7,89 (0,39; 158,74)	0,177 5	8,82 (-1,83; 19,47)	0,10 44	11,33 NNT (54,78 NNH; 5,14 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

W badaniu ASSERT odnotowano nieco wyższy odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej placebo – iloraz szans wyniósł OR=0,74, 95% CI={0,07; 8,28}, zaś różnica ryzyka RD=-0,34 p.p., 95% CI={-3,28; 2,59}. Z kolei w drugim badaniu nie odnotowano takich przypadków. W obu badaniach wyznaczone wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę w zakresie różnicy ryzyka. Na tej podstawie łączną różnicę ryzyka oszacowano na RD=-0 p.p., 95% CI={-3; 3}; wynik był nieistotny statystycznie.

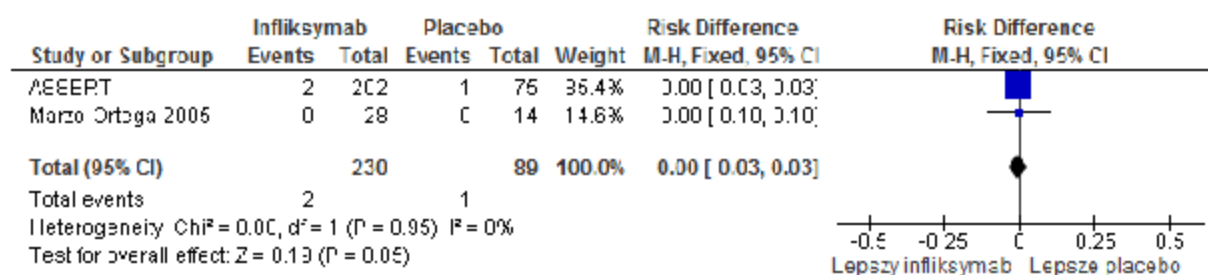
Szczegóły przedstawiono w Tab. 188 i na Ryc. 77.

Tab. 188. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.*)	P	
ASSERT	24 tyg.	2/202 (1,0%)	1/75 (1,3%)	0,74 (0,07; 8,28)	0,807 0	-0,34 (-3,28; 2,59)	0,81 86	291,35 NNH (30,52 NNH; 38,61 NNT)
Marzo-Ortega 2005	30 tyg.	0/28 (0,0%)	0/14 (0,0%)	-	-	0,00 (-10,25; 10,25)	1,00 00	N.A. NNH (9,76 NNH; 9,76 NNT)
Wynik metaanalizy				-	-	-0 (-3; 3)	-	-

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 77. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.4.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określone w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 180.

Tab. 189. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12/16	-	12
Sek vs	1,77 (0,16; 19,65)	0,32 (0,03; 4,18)	-	0,17 (0,01; 4,48)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24/30
Sek vs	1,02 (0,12; 8,57)	0,18 (0,01; 2,18)	0,58 (0,04; 7,68)	1,77 (0,11; 27,48)

Tab. 190. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				

horyzont [tyg.]	12	12/16	-	12
Sek vs	1,54 [-6,66; 9,74]	-0,46 [-8,83; 7,91]	-	-7,28 [-20,49; 5,93]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24/30
Sek vs	1,54 [-6,66; 9,74]	-2,81 [-11,55; 5,93]	-0,06 [-8,73; 8,61]	1,54 [-6,83; 9,91]

## 11.5 Infekcje

### 11.5.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających infekcji lub infestacji<sup>20</sup> wyniósł 33,3% w grupie stosującej sekukinumab i 27,0% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,35, 95% CI=(0,66; 2,74)] oraz różnica ryzyka [RD=6,31 p.p., 95% CI=(-8,56; 21,17)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 191.

Tab. 191. Infekcje lub infestacje w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	24/72 (33,3%)	20/74 (27,0%)	1,35 (0,66; 2,74)	0,4070	6,31 [-8,56; 21,17]	0,4057	15,86 NNT (11,68 NNH; 4,72 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.5.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące infekcji przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu ATLAS w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni.

W badaniu Huang 2014 iloraz szans oszacowano na OR=1,05, 95% CI=(0,51; 2,18), a różnicę ryzyka na RD=0,48 p.p., 95% CI=(-6,41; 7,38), a w badaniu ATLAS odpowiednio: OR=1,70, 95% CI=(0,98; 2,93) i RD=10,24 p.p., 95% CI=(0,21; 20,27). W badaniu w krótszym horyzoncie czasowym wyniki nie były istotne statystycznie, zaś w badaniu drugim wynik w postaci różnicy ryzyka wykazał przewagę na korzyść placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 192 i Tab. 193.

<sup>20</sup> W publikacji nie były dostępne osobne wyniki, wyłącznie dla zdarzenia niepożądanego „infekcja”. Konserwatywnie zatem porównywano wyniki dla punktu „infekcje i infestacje” dla sekukinumabu z punktem końcowym „infekcje” dla pozostałych punktów końcowych.

Tab. 192. Infekcje w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	12	25/229 (10,9%)	12/115 (10,4%)	1,05 (0,51; 2,18)	0,8917	0,48 (-6,41; 7,38)	0,8910	207,36 NNT (15,60 NNH; 13,56 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Tab. 193. Infekcje w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	66/208 (31,7%)	23/107 (21,5%)	1,70 (0,98; 2,93)	0,0575	10,24 (0,21; 20,27)	0,0455	9,77 NNT (4,93; 485,95) NNT

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.5.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące infekcji przedstawiono w badaniach Barkham 2010 i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni.

W badaniu Barkham 2010 iloraz szans oszacowano na OR=1,83, 95% CI=(0,52; 6,43), a różnicę ryzyka na RD=15,00 p.p., 95% CI=(-15,60; 45,60) a w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio: OR=0,95, 95% CI=(0,45; 2,00) i RD=-0,95 p.p., 95% CI=(-14,32; 12,43). A zatem w obu badaniach wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=1,13, 95% CI=(0,59; 2,15), zaś różnicę ryzyka na RD=2 p.p., 95% CI=(-10; 15) - wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 194 oraz na Ryc. 78 i Ryc. 79.

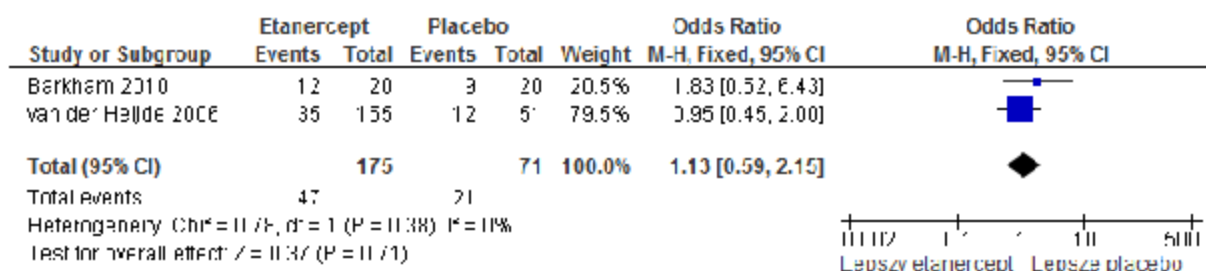
Tab. 194. Infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Barkham 2010	12	12/20 (60,0%)	9/20 (45,0%)	1,83 (0,52; 6,43)	0,3440	15,00 (-15,60; 45,60)	0,3367	6,67 NNT (6,41 NNH; 2,19 NNT)

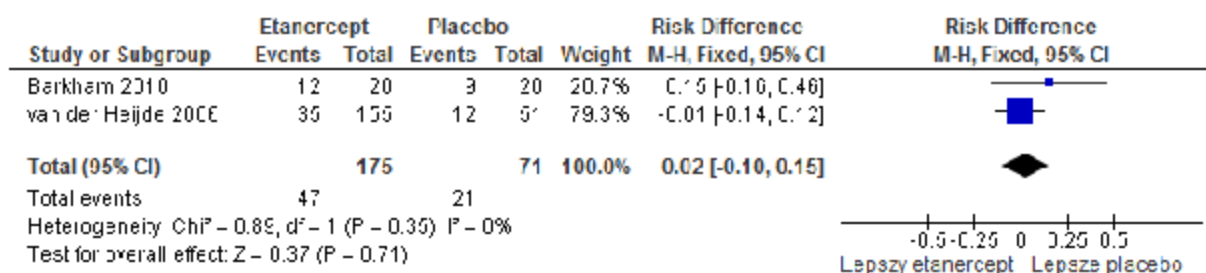
van der Heijde 2006	12	35/155 (22,6%)	12/51 (23,5%)	0,95 (0,45; 2,00)	0,8886	-0,95 (-14,32; 12,43)	0,8894	105,40 NNH (6,98 NNH; 8,05 NNT)
Wynik metaanalizy				1,13 (0,59; 2,15)		2 (-10; 15)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 78. Metaanaliza wyników: infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 79. Metaanaliza wyników: infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.5.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące infekcji przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=1,51, 95% CI=(0,85; 2,68), a różnicę ryzyka na RD=10,01 p.p., 95% CI=(-3,58; 23,60); wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 195.

Tab. 195. Infekcje w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	64/138 (46,4%)	28/77 (36,4%)	1,51 (0,85; 2,68)	0,1558	10,01 (-3,58; 23,60)	0,1487	9,99 NNT (27,96 NNH; 4,24 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.5.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące infekcji przedstawiono w badaniu ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=1,32, 95% CI=(0,76; 2,28), a różnicę ryzyka na RD=6,57 p.p., 95% CI=(-6,25; 19,40); wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 196.

Tab. 196. Infekcje w ciągu 24 tygodni - infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24 tyg.	86/202 (42,6%)	27/75 (36,0%)	1,32 (0,76; 2,28)	0,3232	6,57 (-6,25; 19,40)	0,3151	15,21 NNT (16,00 NNH; 5,15 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.5.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie. Warto dodać, że w przypadku sekukinumabu uwzględniono - konserwatywnie - punkt końcowy „infekcje i infestacje”, a w przypadku pozostałych leków wyłącznie „infekcje”.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 197 i Tab. 198.

Tab. 197. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających infekcji w ciągu w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12	-	-
Sek vs	1,29 (0,47; 3,55)	1,19 (0,46; 3,13)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	24
Sek vs	0,79 (0,32; 1,95)	-	0,89 (0,36; 2,23)	1,02 (0,42; 2,51)

Tab. 198. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających infekcji w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	12	-	-
Sek vs	5,83 (-10,56; 22,22)	4,31 (-15,11; 23,73)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	24
Sek vs	-3,93 (-21,86; 14,00)	-	-3,70 (-23,84; 16,44)	-0,26 (-19,89; 19,37)

## 11.6 Zakażenie górnych dróg oddechowych

### 11.6.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających zakażenia górnych dróg oddechowych wyniósł 1,4% w grupie stosującej sekukinumab i 2,7% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=0,51, 95% CI=(0,04; 5,72)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,31 p.p., 95% CI=(-5,89; 3,26)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 199.



Tab. 199. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	1/72 (1,4%)	2/74 (2,7%)	0,51 (0,04; 5,72)	0,5827	-1,31 (-5,89; 3,26)	0,5738	76,11 NNH (16,97 NNH; 30,63 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.6.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące zakażenia górnych dróg oddechowych przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 10 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=0,71, 95% CI=(0,29; 1,71), a różnicę ryzyka na RD=-2,15 p.p., 95% CI=(-7,90; 3,60); wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 200.

Tab. 200. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 10 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Huang 2014	10	13/229 (5,7%)	9/115 (7,8%)	0,71 (0,29; 1,71)	0,4440	-2,15 (-7,90; 3,60)	0,4639	46,53 NNH (12,66 NNH; 27,76 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.6.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące zakażenia górnych dróg oddechowych przedstawiono w badaniach SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu Davis 2003 w ciągu 24 tygodni. Dodatkowo, w badaniu Gorman 2002 zamieszczono dane o niewielkich, nieskomplikowanych zakażeniach górnych dróg oddechowych w ciągu 16 tygodni – w niniejszym raporcie dane te przedstawiono wyłącznie informacyjnie (por. Tab. 201).

W badaniu SPINE iloraz szans oszacowano na OR=1,71, 95% CI=(0,27; 10,80), zaś różnicę ryzyka na RD=3,04 p.p., 95% CI=(-7,43; 13,51), a w badaniu van der Heijde 2006 odpowiednio: OR=0,53, 95% CI=(0,20; 1,42) i RD=-5,98 p.p., 95% CI=(-16,32; 4,36). W obu badaniach wyniki nie były istotne statystycznie, a dodatkowo oszacowania punktowe w zakresie rozważanego punktu końcowego wskazywały raz na lepszy profil bezpieczeństwa placebo a raz etanerceptu.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=0,71, 95% CI=(0,30; 1,70), zaś różnicę ryzyka na RD=-3 p.p., 95% CI=(-11; 5) – wyniki nie były istotne statystycznie.

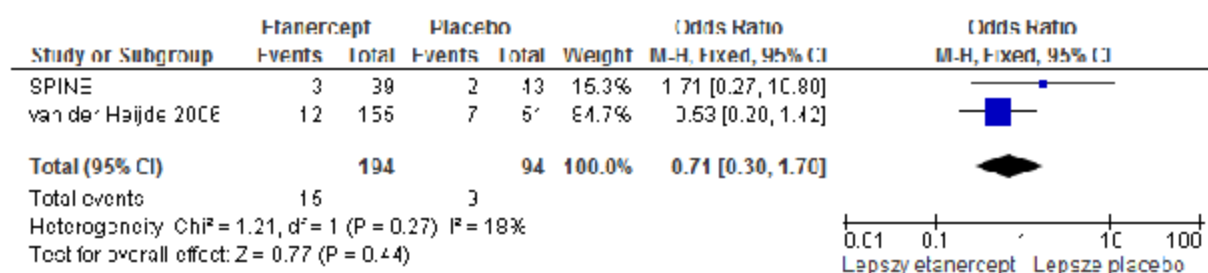
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 201 oraz na Ryc. 80 i Ryc. 81.

Tab. 201. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

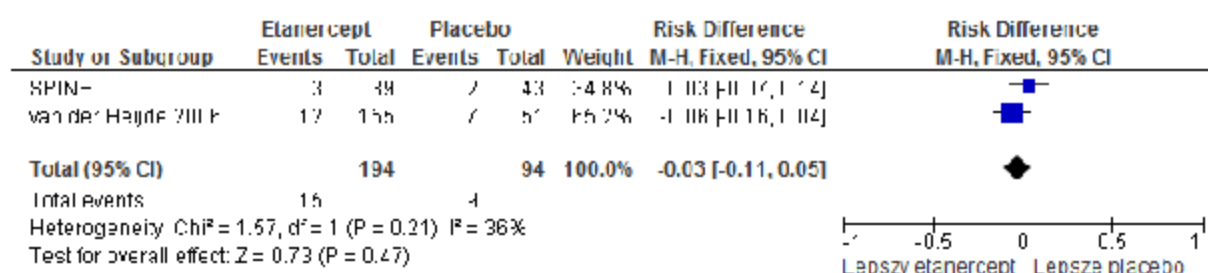
Badanie	Horyzont t [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	3/39 (7,7%)	2/43 (4,7%)	1,71 (0,27; 10,80)	0,5693	3,04 (-7,43; 13,51)	0,5690	32,88 NNT (13,47 NNH; 7,40 NNT)
van der Heijde 2006	12	12/155 (7,7%)	7/51 (13,7%)	0,53 (0,20; 1,42)	0,2061	-5,98 (-16,32; 4,36)	0,2567	16,71 NNH (6,13 NNH; 22,96 NNT)
Wynik metaanalizy				0,71 (0,30; 1,70)		-3 (-11; 5)		-
Gorman* 2002	16	10/20 (50,0%)	12/20 (60,0%)	0,67 (0,19; 2,33)	0,5257	-10,00 (-40,68; 20,68)	0,5229	10,00 NNH (2,46 NNH; 4,84 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \* niewielkie, nieskomplikowane zakażenia górnych dróg oddechowych

Ryc. 80. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 81. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W dłuższym horyzoncie czasowym (24 tygodnie) w badaniu Davis 2003 iloraz szans zakażenia górnych dróg oddechowych oszacowano na OR=1,96, 95% CI=(1,01; 3,81), a różnicę ryzyka na RD=8,78 p.p., 95% CI=(0,22; 17,33). Uzyskane wyniki wskazują na statystycznie istotny gorszy profil bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo w tym zakresie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 202.

Tab. 202. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	28/138 (20,3%)	16/139 (11,5%)	<b>1,96</b> <b>(1,01;</b> <b>3,81)</b>	0,048 2	<b>8,78 (0,22;</b> <b>17,33)</b>	0,04 43	<b>11,39 NNT</b> <b>(5,77;</b> <b>444,56) NNT</b>

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.6.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące zakażenia górnych dróg oddechowych przedstawiono w badaniach Bao 2014 i GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

W badaniu Bao 2014 ryzyko rozważanego zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów stosujących golimumab i placebo były bardzo zbliżone (16,7% vs 17,1%). Iloraz szans oszacowano na OR=0,97, 95% CI=(0,47; 1,98), a różnicę ryzyka na RD=-0,48 p.p., 95% CI=(-10,54; 9,59). Z kolei w badaniu GO-RAISE więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej golimumab. Iloraz szans oszacowano na OR=1,89, 95% CI=(0,72; 4,95), zaś różnicę ryzyka na RD=5,98 p.p., 95% CI=(-2,32; 14,28). Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=1,25, 95% CI=(0,71; 2,19), zaś różnicę ryzyka na RD=3 p.p., 95% CI=(-4; 9) - wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 203. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo oraz na Ryc. 82 i Ryc. 83.

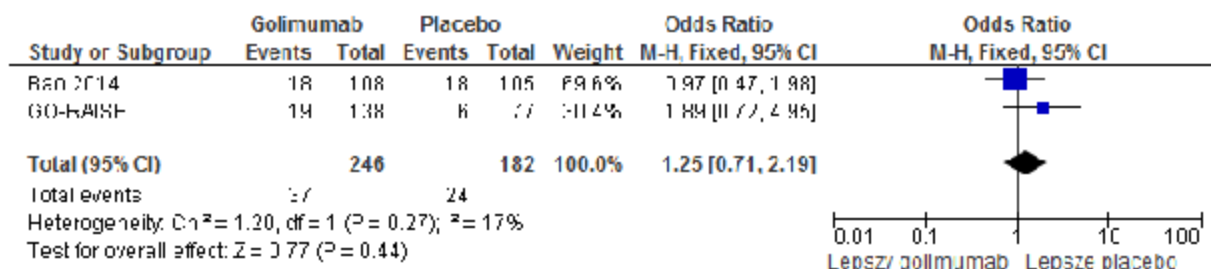
Tab. 203. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)*	P	
Bao 2014	24 tyg.	18/108 (16,7%)	18/105 (17,1%)	0,97 (0,47; 1,98)	0,9261	-0,48 (- 10,54; 9,59)	0,9261	210,00 NNH (9,48 NNH; 10,43 NNT)

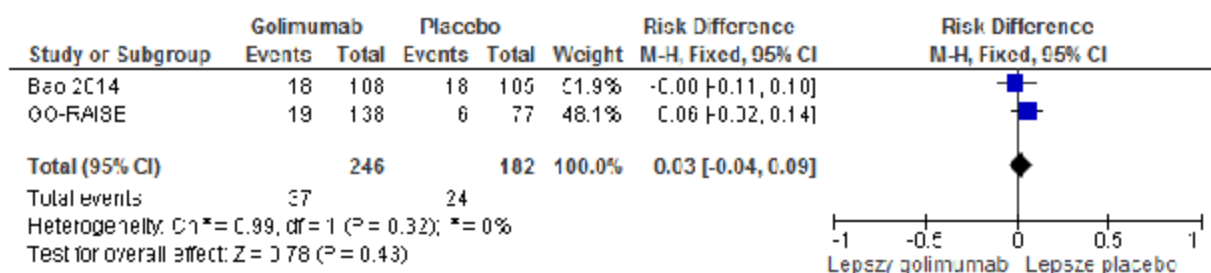
GO-RAISE	24 tyg.	19/138 (13,8%)	6/77 (7,8%)	1,89 (0,72; 4,95)	0,1957	5,98 (-2,32; 14,28)	0,1582	16,73 NNT (43,02 NNH; 7,00 NNT)
Wynik metaanalizy				1,25 (0,71; 2,19)		3 [-4; 9]		-

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 82. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 83. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.6.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące zakażenia górnych dróg oddechowych przedstawiono w badaniu Braun 2002 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniach ASSERT i Marzo-Ortega 2005 w horyzoncie dłuższym, tj. 24 albo 30 tygodni.

W badaniu Braun 2002 iloraz szans zakażenia górnych dróg oddechowych oszacowano na OR=0,52, 95% CI=(0,20; 1,35), a różnicę ryzyka na RD=-16,13 p.p., 95% CI=(-39,20; 6,94). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 204.

Tab. 204. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun	12	12/34	18/35	0,52 (0,20;	0,1786	-16,13 (-39,20;	0,1704	6,20 NNH (2,55 NNH;

2002		{35,3%}	{51,4%}	1,35}		6,94}		14,42 NNT}
------	--	---------	---------	-------	--	-------	--	------------

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

W badaniach o dłuższym horyzoncie czasowym także odnotowano więcej rozważanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących placebo, przy czym w badaniu AS-SERT różnica ta była znacznie mniejsza niż w badaniu Marzo-Ortega 2005. Oszacowane ilorazy szans wyniosły odpowiednio: OR=0,94, 95% CI={0,44; 1,99} i OR=0,46, 95% CI={0,06; 3,68}, zaś różnice ryzyka RD=-0,81 p.p., 95% CI={-10,12; 8,51} i RD=-7,14, 95% CI=p.p. {-27,81; 13,52}. Oszacowane wyniki w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=0,86, 95% CI={0,43; 1,75}, zaś różnicę ryzyka na RD=-2 p.p., 95% CI={-10; 7}. Wyniki nie były istotne statystycznie.

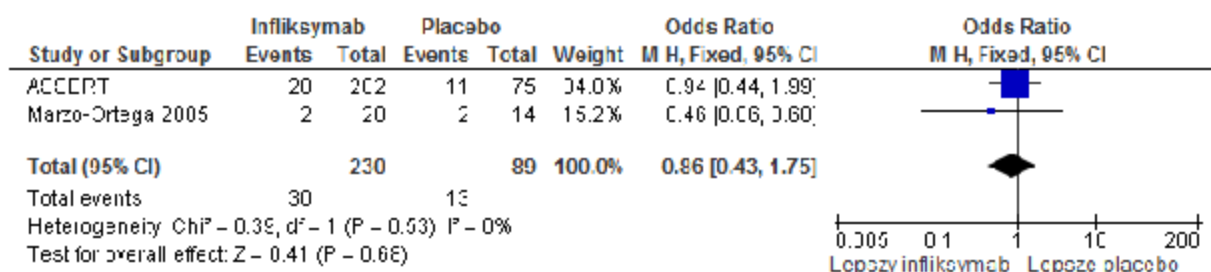
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 205 oraz na Ryc. 84 i Ryc. 85.

Tab. 205. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni - infliksymab vs placebo

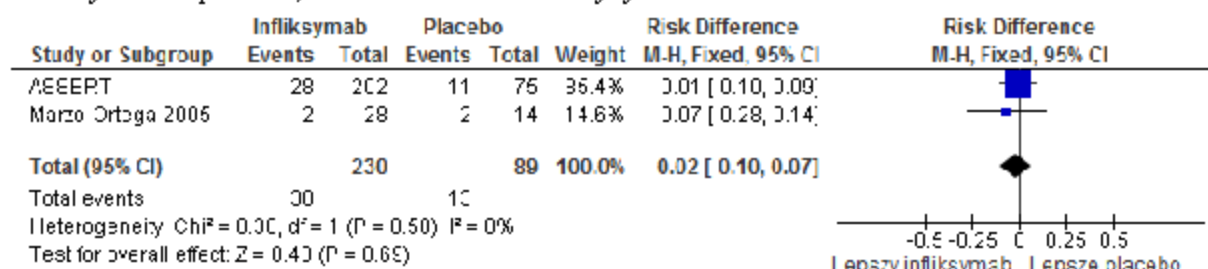
Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	28/202 (13,9%)	11/75 (14,7%)	0,94 {0,44; 1,99}	0,8641	-0,81 {- 10,12; 8,51}	0,8655	124,18 NNH {9,88 NNH; 11,75 NNT}
Marzo-Ortega 2005	30	2/28 (7,1%)	2/14 (14,3%)	0,46 {0,06; 3,68}	0,4654	-7,14 {- 27,81; 13,52}	0,4981	14,00 NNH {3,60 NNH; 7,40 NNT}
Wynik metaanalizy				0,86 {0,43; 1,75}		-2 {-10; 7}		-

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 84. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni - infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 85. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.6.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki – choć punktowo na korzyść sekukinumabu – nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 206 i Tab. 207.

Tab. 206. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z zakażeniem górnych dróg oddechowych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	10	12	-	12
Sek vs	0,72 (0,05; 10,02)	0,70 (0,05; 10,25)	-	0,98 (0,07; 14,00)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24	24	24/30
Sek vs	-	0,26 (0,02; 3,40)	0,41 (0,03; 5,20)	0,59 (0,04; 7,82)

Tab. 207. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z zakażeniem górnych dróg oddechowych w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	10	12	-	12
Sek vs	0,84 (-6,51; 8,19)	0,69 (-9,85; 11,23)	-	14,82 (-8,70; 38,34)
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24	24	24/30
Sek vs	-	-10,09 (-19,79; -0,39)	-4,31 (-12,26; 3,64)	0,69 (-8,96; 10,34)

## 11.7 Zapalenie nosogardła

### 11.7.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających zapalenia nosogardła wyniósł 11,1% w grupie stosującej sekukinumab i 4,1% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=2,96, 95% CI=(0,75; 11,63)] oraz różnica ryzyka [RD=7,06 p.p., 95% CI=(-1,48; 15,59)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 208.

Tab. 208. Zapalenie nosogardła w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	8/72 (11,1%)	3/74 (4,1%)	2,96 (0,75; 11,63)	0,1205	7,06 (-1,48; 15,59)	0,1052	14,17 NNT (67,55 NNH; 6,41 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.7.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące zapalenia nosogardła przedstawiono w badaniu Huang 2014 w horyzoncie 10 tygodni oraz w badaniu ATLAS w horyzoncie dłuższym, tj. 24 tygodni. Należy podkreślić, że w przypadku drugiego badania pacjenci stosujący placebo, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego (ASAS20) w 12., 16. lub 20. tygodniu, mogli zacząć stosować adalimumab (w otwartej fazie badania). W publikacji nie zostało dokładnie wyjaśnione, w jaki sposób uwzględniono tych pacjentów w przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu Huang 2014 iloraz szans oszacowano na OR=1,00, 95% CI=(0,18; 5,57), a różnicę ryzyka na RD=0,01 p.p., 95% CI=(-2,92; 2,94), a w badaniu ATLAS odpowiednio na: OR=1,77, 95% CI=(0,77; 4,05) i RD=5,02 p.p., 95% CI=(-1,69; 11,73). A zatem w obu badaniach wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 209 i Tab. 210.

Tab. 209. Zapalenie nosogardła w ciągu 10 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Huang 2014	10*	4/229 (1,7%)	2/115 (1,7%)	1,00 (0,18; 5,57)	0,9960	0,01 (-2,92; 2,94)	0,9959	13167,50 NNT (34,21 NNH; 34,04 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \* wynik z rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) podano w 10-tygodniowym horyzoncie czasowym

Tab. 210. Zapalenie nosogardła w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
ATLAS	24	26/208 (12,5%)	8/107 (7,5%)	1,77 (0,77; 4,05)	0,1781	5,02 (-1,69; 11,73)	0,1423	19,91 NNT (59,26 NNH; 8,52 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.7.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące zapalenia nosogardła przedstawiono w badaniu SPINE w horyzoncie 12 tygodni.



Iloraz szans zapalenia nosogardła oszacowano na  $OR=0,54$ ,  $95\% CI=(0,05; 6,19)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=-2,09$  p.p.,  $95\% CI=(-10,10; 5,93)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 211.

Tab. 211. Zapalenie nosogardła w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	1/39 (2,6%)	2/43 (4,7%)	0,54 (0,05; 6,19)	0,6202	-2,09 (- 10,10; 5,93)	0,6098	47,91 NNH (9,90 NNH; 16,87 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.7.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące zapalenia nosogardła przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans zapalenia nosogardła oszacowano na  $OR=1,13$ ,  $95\% CI=(0,48; 2,66)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=-1,36$  p.p.,  $95\% CI=(-7,76; 10,47)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 212.

Tab. 212. Zapalenie nosogardła w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	18/138 (13,0%)	9/77 (11,7%)	1,13 (0,48; 2,66)	0,7738	1,36 (-7,76; 10,47)	0,7707	73,79 NNT (12,89 NNH; 9,55 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.7.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept i golimumab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonym w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki – choć punktowo na korzyść sekukinumabu – nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 213 i Tab. 214.

Tab. 213. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zapalenia nosogardła w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	10	12	-	-
Sek vs	2,96 (0,33; 26,61)	5,48 (0,34; 87,64)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	-
Sek vs	1,67 (0,34; 8,30)	-	2,62 (0,52; 13,18)	-

Tab. 214. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zapalenia nosogardła w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	10	12	-	-
Sek vs	7,05 (-1,97; 16,07)	9,15 (-2,56; 20,86)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	-	24	-
Sek vs	2,04 (-8,82; 12,90)	-	5,70 (-6,79; 18,19)	-

## 11.8 Ból głowy

### 11.8.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających bólu głowy wyniósł 4,2% w grupie stosującej sekukinumab i 8,1% w grupie placebo. Oszacowane – iloraz szans [OR=0,49, 95% CI=(0,12; 2,05)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,94 p.p., 95% CI=(-11,69; 3,80)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 215.

Tab. 215. Ból głowy w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	3/72 (4,2%)	6/74 (8,1%)	0,49 (0,12; 2,05)	0,3306	-3,94 (-11,69; 3,80)	0,3185	25,37 NNH (8,56 NNH; 26,29 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.8.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące bólu głowy przedstawiono w badaniu ATLAS w horyzoncie 24 tygodni. Należy podkreślić, że w tym badaniu pacjenci stosujący placebo, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego (ASAS20) w 12., 16. lub 20. tygodniu, mogli zacząć stosować adalimumab (w otwartej fazie badania). W publikacji nie zostało dokładnie wyjaśnione, w jaki sposób uwzględniono tych pacjentów w przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Iloraz szans bólu głowy oszacowano na OR=1,16, 95% CI=(0,51; 2,64), zaś różnicę ryzyka na RD=1,20 p.p., 95% CI=(-5,41; 7,82); wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 216.

Tab. 216. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ATLAS	24	20/208 (9,6%)	9/107 (8,4%)	1,16 (0,51; 2,64)	0,7265	1,20 (-5,41; 7,82)	0,7211	83,04 NNT (18,49 NNH; 12,80 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.8.3 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące bólu głowy przedstawiono w badaniach Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni oraz w badaniu Davis 2003 w horyzoncie 24 tygodni.

W badaniu Calin 2004 iloraz szans oszacowano na OR=1,35, 95% CI=(0,35; 5,17), zaś różnicę ryzyka na RD=3,08 p.p., 95% CI=(-10,68; 16,84), w badaniu SPINE odpowiednio: OR=0,72, 95% CI=(0,11; 4,56) i RD=-1,85 p.p., 95% CI=(-12,14; 8,44), a w badaniu van der Heijde 2006: OR=4,48, 95% CI=(0,25; 80,89) i RD=3,87 p.p., 95% CI=(-0,24; 7,98). A zatem we wszystkich badaniach wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na  $OR=1,42$ , 95%  $CI=(0,54; 3,74)$ , zaś różnicę ryzyka na  $RD=2$  p.p., 95%  $CI=(-3; 7)$  - wyniki nie były istotne statystycznie.

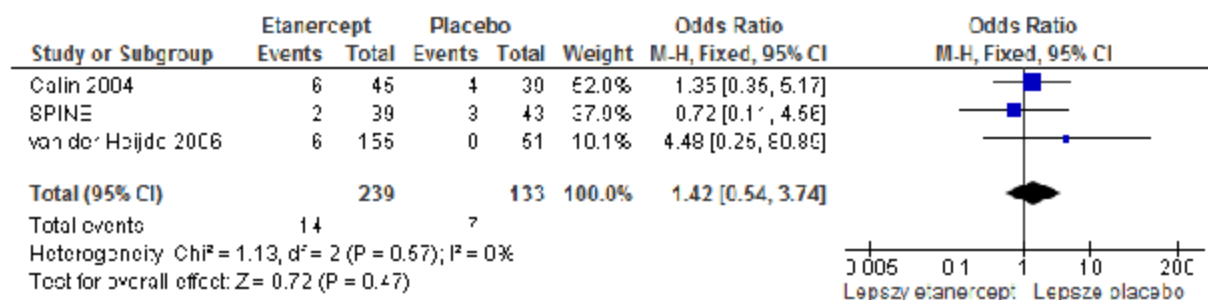
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 217 oraz na Ryc. 86 i Ryc. 87.

Tab. 217. Ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

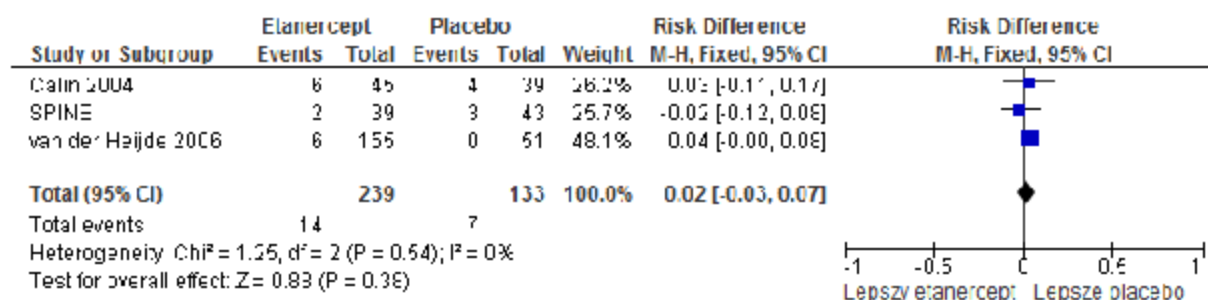
Badanie	Horyzont t [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	6/45 (13,3%)	4/39 (10,3%)	1,35 (0,35; 5,17)	0,6649	3,08 (-10,68; 16,84)	0,6612	32,50 NNT (9,36 NNH; 5,94 NNT)
SPINE	12	2/39 (5,1%)	3/43 (7,0%)	0,72 (0,11; 4,56)	0,7278	-1,85 (-12,14; 8,44)	0,7248	54,10 NNH (8,24 NNH; 11,84 NNT)
van der Heijde 2006	12	6/155 (3,9%)	0/51 (0,0%)	4,48 (0,25; 80,89)	0,3099	3,87 (-0,24; 7,98)	0,0647	25,83 NNT (423,46 NNH; 12,53 NNT)
Wynik metaanalizy				1,42 (0,54; 3,74)		2 (-3; 7)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 86. Metaanaliza wyników: ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 87. Metaanaliza wyników: ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W przypadku badania Davis 2003 iloraz szans bólu głowy oszacowano na  $OR=1,23$ ,  $95\% CI=(0,60; 2,50)$ , zaś różnicę ryzyka na  $RD=2,26$  p.p.,  $95\% CI=(-5,57; 10,08)$ ; wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 218.

Tab. 218. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	19/138 (13,8%)	16/139 (11,5%)	1,23 (0,60; 2,50)	0,5723	2,26 (-5,57; 10,08)	0,5717	44,30 NNT (17,97 NNH; 9,92 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.8.4 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące bólu głowy przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na  $OR=3,25$ ,  $95\% CI=(0,70; 15,05)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=5,37$  p.p.,  $95\% CI=(-0,37; 11,12)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 219.

Tab. 219. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	11/138 (8,0%)	2/77 (2,6%)	3,25 (0,70; 15,05)	0,1321	5,37 (-0,37; 11,12)	0,0669	18,61 NNT (266,90 NNH; 8,99 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.8.5 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące bólu głowy przedstawiono w badaniu ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na  $OR=1,13$ ,  $95\% CI=(0,43; 2,95)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=0,91$  p.p.,  $95\% CI=(-6,38; 8,20)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 220.

Tab. 220. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	18/202 (8,9%)	6/75 (8,0%)	1,13 (0,43; 2,95)	0,8108	0,91 (-6,38; 8,20)	0,8065	109,78 NNT (15,68 NNH; 12,19 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.8.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki – choć punktowo na korzyść sekukinumabu – nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 221 i Tab. 222.

Tab. 221. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem głowy w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	0,35 (0,06; 1,92)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24
Sek vs	0,42 (0,08; 2,18)	0,40 (0,08; 1,95)	0,15 (0,02; 1,22)	0,43 (0,08; 2,41)

Tab. 222. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem głowy w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	-5,94 (-15,16; 3,28)	-	-

Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	24	24	24	24
Sek vs	-5,14 [-15,33; 5,05]	-6,20 [-17,21; 4,81]	-9,31 [-18,95; 0,33]	-4,85 [-15,49; 5,79]

## 11.9 Nudności

### 11.9.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających nudności wyniósł 4,2% w grupie stosującej sekukinumab i 4,1% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,03, 95% CI=(0,20; 5,27)] oraz różnica ryzyka [RD=0,11 p.p., 95% CI=(-6,33; 6,55)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 223.

Tab. 223. Nudności w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	3/72 (4,2%)	3/74 (4,1%)	1,03 (0,20; 5,27)	0,9727	0,11 (-6,33; 6,55)	0,9727	888,00 NNT (15,80 NNH; 15,26 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, którym poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.9.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące nudności przedstawiono w badaniach Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni.

W badaniu Calin 2004 iloraz szans oszacowano na OR=0,63, 95% CI=(0,13; 2,98), zaś różnicę ryzyka na RD=-3,59 p.p., 95% CI=(-15,58; 8,40), w badaniu SPINE odpowiednio: OR=0,36, 95% CI=(0,01; 9,07) i RD=-2,33 p.p., 95% CI=(-8,70; 4,05), a w badaniu van der Heijde 2006: OR=0,48, 95% CI=(0,08; 2,98) i RD=-1,99 p.p., 95% CI=(-7,74; 3,77). A zatem we wszystkich badaniach wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=0,53, 95% CI=(0,17; 1,61), zaś różnicę ryzyka na RD=-2 p.p., 95% CI=(-7; 2) - wyniki nie były istotne statystycznie.

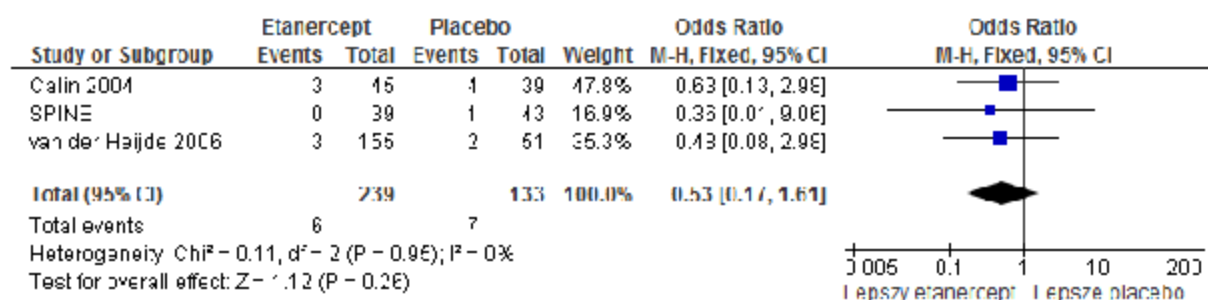
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 224 oraz na Ryc. 88 i Ryc. 89.

Tab. 224. Nudności w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

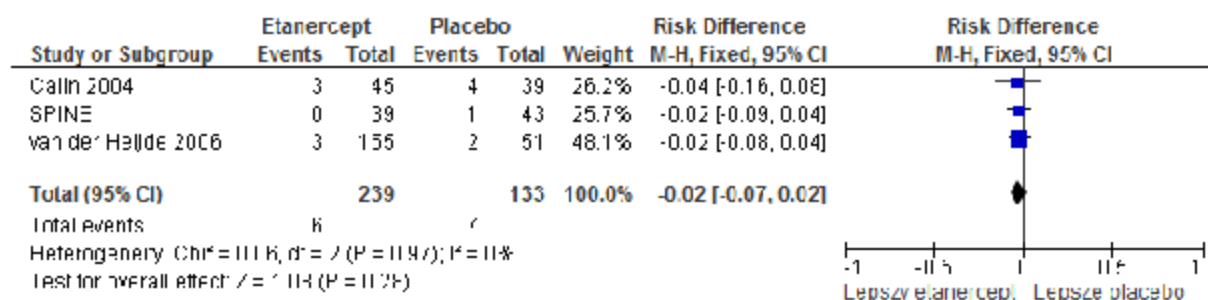
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	3/45 (6,7%)	4/39 (10,3%)	0,63 (0,13; 2,98)	0,5555	-3,59 (-15,58; 8,40)	0,5574	27,86 NNH (6,42 NNH; 11,90 NNT)
SPINE	12	0/39 (0,0%)	1/43 (2,3%)	0,36 (0,01; 9,07)	0,5338	-2,33 (-8,70; 4,05)	0,4744	43,00 NNH (11,50 NNH; 24,71 NNT)
van der Heijde 2006	12	3/155 (1,9%)	2/51 (3,9%)	0,48 (0,08; 2,98)	0,4334	-1,99 (-7,74; 3,77)	0,4986	50,35 NNH (12,92 NNH; 26,55 NNT)
Wynik metaanalizy				0,53 (0,17; 1,61)		-2 (-7; 2)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; \*wynik metaanalizy przedstawiony w postaci RD, 95% CI; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 88. Metaanaliza wyników: nudności w ciągu 12 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 89. Metaanaliza wyników: nudności w ciągu 12 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.9.3 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące nudności przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.



Iloraz szans oszacowano na  $OR=1,12$ ,  $95\% CI=(0,33; 3,86)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=0,60$  p.p.,  $95\% CI=(-5,70; 6,91)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 226.

Tab. 225. Nudności w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	8/138 (5,8%)	4/77 (5,2%)	1,12 (0,33; 3,86)	0,8537	0,60 (-5,70; 6,91)	0,8515	166,03 NNT (17,53 NNH; 14,47 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.9.4 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące nudności przedstawiono w badaniu ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

Ryzyko w grupie pacjentów stosujących infliksymab oszacowano na 3,5%, a wśród pacjentów stosujących placebo ma 10,7%. Iloraz szans wyniósł  $OR=0,30$ ,  $95\% CI=(0,11; 0,86)$ , a zatem na podstawie tego wyniku można stwierdzić istotną statystycznie przewagę infliksymabu w porównaniu z placebo. Różnicę ryzyka oszacowano z kolei na  $RD=-7,20$  p.p.,  $95\% CI=(-14,63; 0,23)$ . Ten wynik nie był istotny statystycznie (choć na granicy,  $p=0,0574$ ).

Szczegóły przedstawiono w Tab. 226.

Tab. 226. Nudności w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	7/202 (3,5%)	8/75 (10,7%)	<b>0,30</b> <b>(0,11;</b> <b>0,86)</b>	0,0251	-7,20 (-14,63; 0,23)	0,0574	13,89 NNH (6,84 NNH; 441,81 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.9.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania

w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 227 i Tab. 228.

Tab. 227. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z nudnościami w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	1,94 (0,27; 14,14)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24	24
Sek vs	-	-	0,92 (0,12; 7,12)	3,43 (0,50; 23,70)

Tab. 228. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z nudnościami w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	0,13 [-6,31; 6,57]	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24	24
Sek vs	-	-	-0,49 [-9,50; 8,52]	7,31 [-2,52; 17,14]

## 11.10 Leukopenia

### 11.10.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, nie odnotowano przypadków leukopenii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 229.

Tab. 229. Leukopenia w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	0/74 (0,0%)	-	-	0,00 [-2,64; 2,64]	1,0000	N.A. NNH (37,87 NNH; 37,87 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.10.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące leukopenii oceniano w badaniu Calin 2004 w horyzoncie 12 tygodni. W tym czasie nie odnotowano przypadków leukopenii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 230.

Tab. 230. Leukopenia w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	0/39 (0,0%)	0/43 (0,0%)	-	-	0,00 [-4,65; 4,65]	1,00 00	N.A. NNH (21,48 NNH; 21,48 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.10.3 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące leukopenii przedstawiono w badaniu Braun 2002 w horyzoncie 12 tygodni.

Ryzyko w grupie pacjentów stosujących infliksymab oszacowano na 2,9%, a w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku leukopenii. Iloraz szans oszacowano na OR=3,18, 95% CI=(0,13; 80,79), zaś różnicę ryzyka na RD=2,94 p.p., 95% CI=(-4,78; 10,66). Wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 231.

Tab. 231. Leukopenia w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Braun 2002	12	1/34 (2,9%)	0/35 (0,0%)	3,18 (0,13; 80,79)	0,4835	2,94 [-4,78; 10,66]	0,4554	34,00 NNT (20,91 NNH; 9,38 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.10.4 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. etanercept i infliksymab) przez placebo. Jako miarę efektu wykorzystano różnicę ryzyka – nie było możliwości wyznaczenia ilorazu szans, ponieważ w badaniu dotyczącym sekukinumabu i etanerceptu nie odnotowano przypadków leukopenii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 232.

Tab. 232. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie częstości występowania leukopenii w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	12
Sek vs	-	0,00 [-5,35; 5,35]	-	-2,94 [-11,10; 5,22]
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 11.11 Biegunka

### 11.11.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających biegunki wyniósł 2,8% w grupie stosującej sekukinumab i 1,4% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=2,09, 95% CI=(0,18; 23,52)] oraz różnica ryzyka [RD=1,43 p.p., 95% CI=(-3,19; 6,04)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 233.

Tab. 233. Biegunka w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	2/72 (2,8%)	1/74 (1,4%)	2,09 (0,18; 23,52)	0,5520	1,43 (-3,19; 6,04)	0,5449	70,11 NNT (31,33 NNH; 16,54 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.11.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące biegunki przedstawiono w badaniach Calin 2004, Gorman 2002, SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 albo 16 tygodni oraz w badaniu Davis 2003 w horyzoncie 24 tygodni.

W badaniu Calin 2004 iloraz szans oszacowano na OR=0,86, 95% CI=(0,12; 6,41), zaś różnicę ryzyka na RD=-0,68 p.p., 95% CI=(-9,86; 8,49), w badaniu Gorman 2002 odpowiednio: OR=3,35, 95% CI=(0,32; 35,37) i RD=10,00 p.p., 95% CI=(-8,33; 28,33), w badaniu SPINE: OR=1,11, 95% CI=(0,15; 8,27) i RD=0,48 p.p., 95% CI=(-8,88; 9,83), a w badaniu van der Heijde 2006: OR=4,17, 95% CI=(0,23; 75,32) i RD=3,61 p.p., 95% CI=(-0,34; 7,57). A zatem we wszystkich badaniach wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponieważ wyniki zostały zebrane w zbliżonym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę. Na tej podstawie łączny iloraz szans oszacowano na OR=1,81, 95% CI=(0,63; 5,24), zaś różnicę ryzyka na RD=3 p.p., 95% CI=(-1; 7) - wyniki nie były istotne statystycznie.

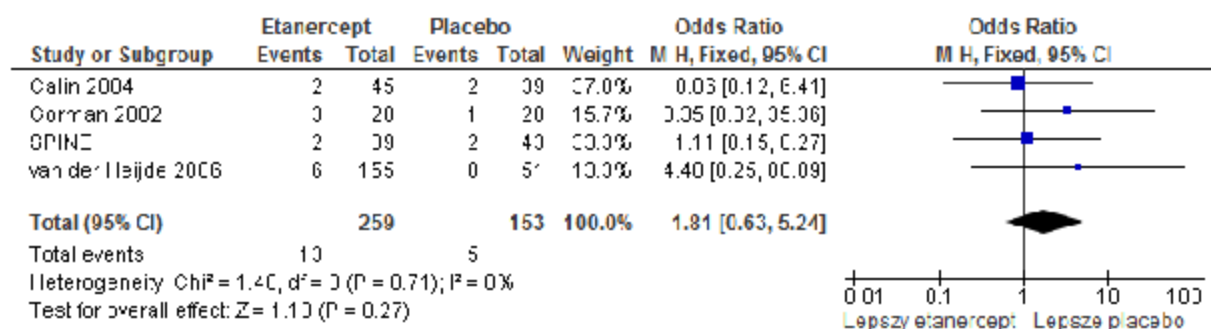
Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 234 oraz na Ryc. 90 i Ryc. 91.

Tab. 234. Biegunka w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo

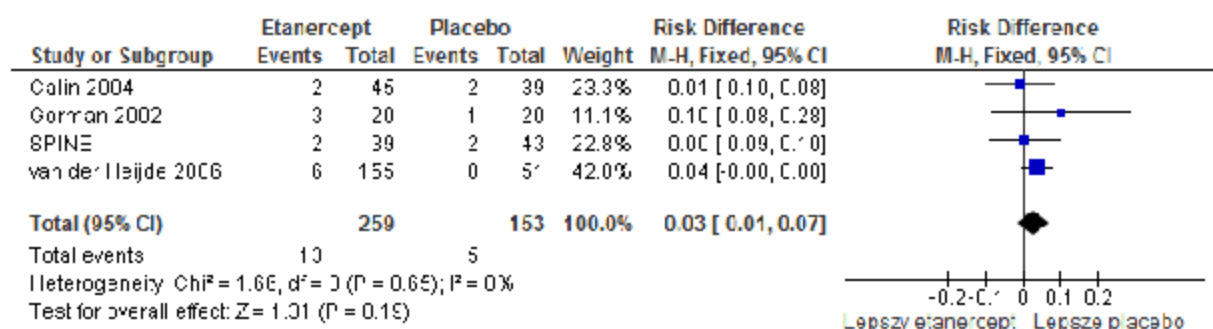
Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Calin 2004	12	2/45 (4,4%)	2/39 (5,1%)	0,86 (0,12; 6,41)	0,8834	-0,68 (-9,86; 8,49)	0,8839	146,25 NNH (10,14 NNH; 11,78 NNT)
Gorman 2002	16	3/20 (15,0%)	1/20 (5,0%)	3,35 (0,32; 35,37)	0,3142	10,00 (-8,33; 28,33)	0,2850	10,00 NNT (12,00 NNH; 3,53 NNT)
SPINE	12	2/39 (5,1%)	2/43 (4,7%)	1,11 (0,15; 8,27)	0,9203	0,48 (-8,88; 9,83)	0,9204	209,63 NNT (11,26 NNH; 10,17 NNT)
van der Heijde 2006	12	6/155 (3,9%)	0/51 (0,0%)	4,48 (0,25; 80,89)	0,3099	3,87 (-0,24; 7,98)	0,0647	25,83 NNT (423,46 NNH; 12,53 NNT)
Wynik metaanalizy				1,81 (0,63; 5,24)		3 (-1; 7)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 90. Metaanaliza wyników: biegunka w ciągu 12/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans



Ryc. 91. Metaanaliza wyników: biegunka w ciągu 12/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



W przypadku badania Davis 2003 iloraz szans biegunki oszacowano na OR=0,84, 95% CI=(0,36; 1,94), zaś różnicę ryzyka na RD=-1,38 p.p., 95% CI=(-8,00; 5,24); wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 235.

Tab. 235. Biegunka w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Davis 2003	24	11/138 (8,0%)	13/139 (9,4%)	0,84 (0,36; 1,94)	0,6831	-1,38 (-8,00; 5,24)	0,6826	72,38 NNH (12,49 NNH; 19,08 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.11.3 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące biegunki przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=2,14, 95% CI=(0,58; 7,91), a różnicę ryzyka na RD=4,07 p.p., 95% CI=(-2,18; 10,33). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 236.

Tab. 236. Biegunka w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24	11/138 (8,0%)	3/77 (3,9%)	2,14 (0,58; 7,91)	0,2554	4,07 (-2,18; 10,33)	0,2015	24,54 NNT (45,91 NNH; 9,68 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.11.4 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące biegunki przedstawiono w badaniu ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na  $OR=1,02$ ,  $95\% CI=(0,32; 3,31)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=0,11$  p.p.,  $95\% CI=(-5,86; 6,08)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 237.

Tab. 237. Biegunka w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	11/202 (5,4%)	4/75 (5,3%)	1,02 (0,32; 3,31)	0,9708	0,11 (-5,86; 6,08)	0,9706	891,18 NNT (17,07 NNH; 16,44 NNT)

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.11.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonym w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 238 i Tab. 239.



Tab. 238. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z biegunką w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12/16	-	-
Sek vs	-	1,15 (0,08; 16,45)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24	24	24
Sek vs	-	2,49 (0,19; 32,76)	0,98 (0,06; 15,50)	2,05 (0,14; 30,55)

Tab. 239. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z biegunką w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12/16	-	-
Sek vs	-	-1,57 (-7,68; 4,54)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	24	24	24
Sek vs	-	2,81 (-5,26; 10,88)	-2,64 (-10,41; 5,13)	1,32 (-6,23; 8,87)

## 11.12 Infekcja wirusowa

### 11.12.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających infekcji wirusowej wyniósł 4,2% w grupie stosującej sekukinumab i 2,7% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,57, 95% CI=(0,25; 9,65)] oraz różnica ryzyka [RD=1,46 p.p., 95% CI=(-4,45; 7,38)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 240.

Tab. 240. Infekcja wirusowa w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	3/72 (4,2%)	2/74 (2,7%)	1,57 (0,25; 9,65)	0,6294	1,46 (-4,45; 7,38)	0,6275	68,31 NNT (22,48 NNH; 13,56 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.12.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące infekcji wirusowej przedstawiono w badaniu SPINE w horyzoncie 12 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na  $OR=3,39$ ,  $95\% CI=(0,13; 85,68)$ , a różnicę ryzyka na  $RD=2,56$  p.p.,  $95\% CI=(-4,10; 9,23)$ . Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 241.

Tab. 241. Infekcja wirusowa w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	1/39 (2,6%)	0/43 (0,0%)	3,39 (0,13; 85,68)	0,4588	2,56 (-4,10; 9,23)	0,4511	39,00 NNT (24,36 NNH; 10,83 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.12.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (w tym przypadku dane były dostępne wyłącznie dla etanerceptu, w krótkim horyzoncie czasowym) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 242 i Tab. 243.

Tab. 242. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z infekcją wirusową w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	0,46 (0,01; 19,19)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

Tab. 243. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z infekcją wirusową w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	-1,10 [-10,01; 7,81]	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 11.13 Neutropenia 3. i 4. stopnia

### 11.13.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, nie odnotowano przypadków neutropenii 3. i 4. stopnia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 244.

Tab. 244. Neutropenia 3. i 4. stopnia w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	0/74 (0,0%)	-	-	0,00 [-2,64; 2,64]	1,0000	N.A. NNH {37,87 NNH; 37,87 NNT}

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.13.2 Etanercept vs placebo

W badaniu SPINE odnaleziono informację dotyczącą odsetka pacjentów doświadczających neutropenii w horyzoncie 12 tygodni, jednak bez wyróżnienia stopnia ciężkości. W grupie stosującej etanercept odnotowano jeden przypadek neutropenii. Oszacowane - iloraz szans [OR=3,39, 95% CI=(0,13; 85,68)] oraz różnica ryzyka [RD=2,56 p.p., 95% CI=(-4,10; 9,23)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 245.

Tab. 245. Neutropenia w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	1/39 (2,6%)	0/43 (0,0%)	3,39 (0,13; 85,68)	0,4588	2,56 (-4,10; 9,23)	0,4511	39,00 NNT (24,36 NNH; 10,83 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.13.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (w tym przypadku dane były dostępne wyłącznie dla etanerceptu, w krótkim horyzoncie czasowym) przez placebo. Jako miarę efektu wykorzystano różnicę ryzyka - z powodu braku przypadków neutropenii 3. i 4. stopnia w badaniu MEASURE 2 nie było możliwości oszacowania ilorazu szans. Analizując wynik porównania należy mieć na uwadze fakt, że w przypadku badania dotyczącego etanerceptu z bierano informację o wszystkich przypadkach neutropenii, bez względu na stopień ciężkości. Takie podejście działa na korzyść sekukinumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymany wynik nie był istotny statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 246.

Tab. 246. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z neutropenią w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	-2,56 (-9,73; 4,61)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 11.14 Choroba Crohna

### 11.14.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 w rozpatrywanym horyzoncie czasowym nie odnotowano przypadków pacjentów z chorobą Crohna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 247.

Tab. 247. Choroba Crohna w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	0/74 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,64; 2,64)	1,0000	N.A. NNH (37,87 NNH; 37,87 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.14.2 Adalimumab vs placebo

W przypadku adalimumabu dane dotyczące choroby Crohna w przedstawiono w badaniu SPINE w horyzoncie 12 tygodni. Tak jak w badaniu MEASURE 2 nie odnotowano żadnego przypadku choroby Crohna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 248.

Tab. 248. Choroba Crohna w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Ada n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	0/208 (0,0%)	0/107 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,44; 1,44)	1,0000	N.A. NNH (69,37 NNH; 69,37 NNT)

Ada - adalimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.14.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (w tym przypadku dane dostępne były wyłącznie dla adalimumabu, w krótkim horyzoncie czasowym) przez placebo. Jako miarę efektu wykorzystano różnicę ryzyka – nie było możliwości wyznaczenia ilorazu szans, ponieważ w żadnym z badań nie odnotowano przypadku zgonu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 249.

Tab. 249. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z chorobą Crohna w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	12	-	-	-
Sek vs	0,00 (-3,01; 3,01)	-	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 11.15 Ból w nadbrzuszu

### 11.15.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, nie odnotowano przypadków bólu w nadbrzuszu w grupie stosującej sekukinumab, a w grupie placebo odnotowano jeden przypadek (odsetek wyniósł 1,4%). Oszacowane - iloraz szans [OR=0,34, 95% CI=(0,01; 8,43)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,35 p.p., 95% CI=(-5,04; 2,34)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 250.

Tab. 250. Ból w nadbrzuszu w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	1/74 (1,4%)	0,34 (0,01; 8,43)	0,5086	-1,35 (-5,04; 2,34)	0,4729	74,00 NNH (19,83 NNH; 42,75 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.15.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu informację o bólu w nadbrzuszu przedstawiono w badaniu SPINE w horyzoncie 12 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=1,11, 95% CI=(0,07; 18,29), a różnicę ryzyka na RD=0,24 p.p., 95% CI=(-6,46; 6,94). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 251.

Tab. 251. Ból w nadbrzuszu w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont t [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE*	12	1/39 (2,6%)	1/43 (2,3%)	1,11 (0,07; 18,29)	0,9443	0,24 (-6,46; 6,94)	0,9444	419,25 NNT (15,47 NNH; 14,41 NNT)

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe; \* odnaleziono także wyniki dotyczące bólu brzucha w publikacji Calin 2004, Davis 2003 oraz van der Heijde 2006, jednak na podstawie wyników z badania SPINE (opublikowanych w clinicaltrials.gov) zauważono, że „ból nadbrzusza” jest osobną kategorią (a nie zawierającą się) w stosunku do „bólu brzucha”, w związku z czym pominięto dane z wymienionych badań

### 11.15.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (w tym przypadku dane były dostępne wyłącznie dla etanerceptu, w krótkim horyzoncie czasowym) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 252 i Tab. 253.

Tab. 252. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w nadbrzuszu w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	0,31 (0,00; 24,19)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

Tab. 253. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w nadbrzuszu w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	-1,59 (-9,24; 6,06)	-	-
Długi horyzont czasowy				

horyzont [tyg.]	-	-	-	-
Sek vs	-	-	-	-

## 11.16 Ból w jamie ustnej, gardle i krtani

Rozważany punkt końcowy został zdefiniowany bardzo ogólnie, ponieważ w badaniach odnaleziono różne zdarzenia niepożądane związane z bólem lub zapaleniem w górnych drogach oddechowych oraz krtanii. Zdecydowano się je ze sobą porównać, choć należy mieć na uwadze fakt, że w tej grupie znajdują się następujące kategorie, w zależności od badania:

- ból jamy ustno-gardłowej,
- ból gardła i krtani,
- zapalenie gardła lub krtani,
- zapalenie gardła.

### 11.16.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających bólu w jamie ustnej, gardle i krtani wyniósł 2,8% w grupie stosującej sekukinumab i 2,7% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,03, 95% CI=(0,14; 7,51)] oraz różnica ryzyka [RD=0,08 p.p., 95% CI=(-5,22; 5,37)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 254.

Tab. 254. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	2/72 (2,8%)	2/74 (2,7%)	1,03 (0,14; 7,51)	0,9778	0,08 (-5,22; 5,37)	0,9778	1332,00 NNT (19,15 NNH; 18,61 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 11.16.2 Etanercept vs placebo

W przypadku etanerceptu dane dotyczące bólu w jamie ustnej, gardle i krtani przedstawiono w badaniach SPINE i van der Heijde 2006 w horyzoncie 12 tygodni.

W badaniu SPINE nie odnotowano pacjentów doświadczających rozpatrywanego zdarzenia niepożądanego. Z kolei w drugim badaniu iloraz szans oszacowano na OR=4,48, 95% CI=(0,25; 80,89), zaś różnicę ryzyka na RD=3,87 p.p., 95% CI=(-0,24; 7,98). Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.



Ponieważ wyniki zostały zebrane w takim samym horyzoncie czasowym, to przeprowadzono ich metaanalizę (z wynikiem w postaci różnicy ryzyka). Na tej podstawie łączną różnicę ryzyka oszacowano na RD=3 p.p., 95% CI=(-1; 6) – wynik nie był istotny statystycznie.

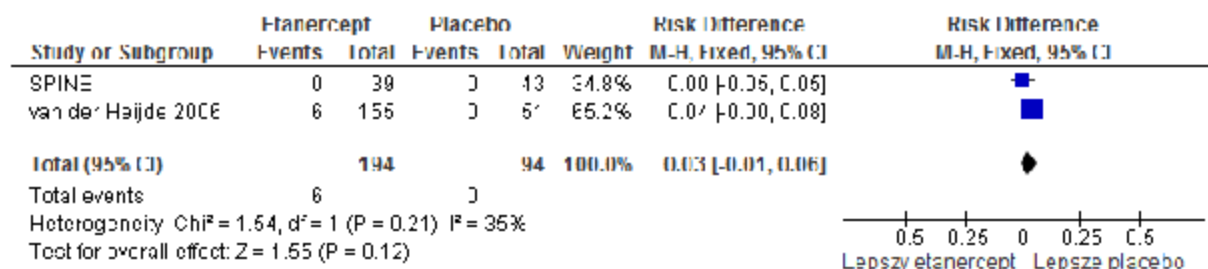
Szczegóły przedstawiono w Tab. 255 oraz na Ryc. 92.

Tab. 255. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Eta n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
SPINE	12	0/39 (0,0%)	0/43 (0,0%)	-	-	0,00 (-4,65; 4,65)	1,0000	N.A. NNH (21,48 NNH; 21,48 NNT)
Van der Heijde 2006	12	6/155 (3,9%)	0/51 (0,0%)	4,48 (0,25; 80,89)	0,3099	3,87 (-0,24; 7,98)	0,0647	25,83 NNT (423,46 NNH; 12,53 NNT)
Wynik metaanalizy				-		3 (-1; 6)		-

Eta - etanercept; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

Ryc. 92. Metaanaliza wyników: ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka



### 11.16.3 Golimumab vs placebo

W przypadku golimumabu dane dotyczące bólu w jamie ustnej, gardle i krtani przedstawiono w badaniu GO-RAISE w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=1,43, 95% CI=(0,43; 4,71), a różnicę ryzyka na RD=2,05 p.p., 95% CI=(-4,53; 8,63). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 256.

Tab. 256. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Gol n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
GO-RAISE	24 tyg.	10/138 (7,2%)	4/77 (5,2%)	1,43 (0,43; 4,71)	0,5606	2,05 (-4,53; 8,63)	0,5411	48,74 NNT (22,09 NNH; 11,59 NNT)

Gol - golimumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.16.4 Infliksymab vs placebo

W przypadku infliksymabu dane dotyczące bólu w jamie ustnej, gardle i krtani przedstawiono w badaniu ASSERT w horyzoncie 24 tygodni.

Iloraz szans oszacowano na OR=4,23, 95% CI=(0,97; 18,52), a różnicę ryzyka na RD=7,73 p.p., 95% CI=(2,16; 13,30). W przypadku różnicy ryzyka wynik był istotny statystycznie na niekorzyść infliksymabu, a wynik ilorazu szans był na granicy istotności statystycznej (p = 0,0552).

Szczegóły przedstawiono w Tab. 257.

Tab. 257. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo

Badanie	Horyzont [tyg.]	Inf n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
ASSERT	24	21/202 (10,4%)	2/75 (2,7%)	4,23 (0,97; 18,52)	0,0552	7,73 (2,16; 13,30)	0,0065	12,94 NNT (7,52; 46,28) NNT

Inf - infliksymab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 11.16.5 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16 tygodni. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 258 i Tab. 259.

Tab. 258. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w jamie ustnej, gardle i krtani w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [OR (95% CI)]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	0,23 (0,01; 7,68)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24	24
Sek vs	-	-	0,72 (0,07; 7,35)	0,24 (0,02; 2,90)

Tab. 259. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w jamie ustnej, gardle i krtani w krótkim i długim horyzoncie czasowym

Porównanie [RD (95% CI), p.p.]	Ada	Eta	Gol	Inf
Krótki horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	12	-	-
Sek vs	-	-2,92 (-9,27; 3,43)	-	-
Długi horyzont czasowy				
horyzont [tyg.]	-	-	24	24
Sek vs	-	-	-1,97 (-10,42; 6,48)	-7,65 (-15,34; 0,04)

## 12 Dyskusja

### 12.1 Dostępne dane

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach danych medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu oceniano na tle placebo oraz porównano pośrednio (ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z inhibitorami TNF-alfa refundowanymi w leczeniu ZZSK w Polsce. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano z wykorzystaniem skali Cochrane, a jakość badań wtórnych przy pomocy skali AMSTAR. Syntezę ilościową wyekstrahowanych danych przeprowadzono z użyciem oprogramowania RevMan 5.2.7. Porównanie pośrednie z adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem przeprowadzono metodą Buchera.

Do dnia 29.09.2016 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 26.09.2016 r. (w przypadku badań związanych z komparatorami) w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy 60 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 18 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w tym:

- 1 RCT (2 publikacje i 8 abstraktów konferencyjnych) dla sekukinumabu;
- 5 RCT (18 publikacji) dla adalimumabu;
- 6 RCT (15 publikacji) dla etanerceptu;
- 3 RCT (14 publikacji) dla golimumabu;
- 3 RCT (11 publikacji) dla infliksymabu.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia – Blair 2016 oraz cztery raporty HTA (IQWiG 2016, HAS 2016, PBAC 2016 i NICE 2016).

Włączone badania różniły się jakością. Badanie MEASURE 2 dotyczące sekukinumabu cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego według kryteriów Cochrane. W przypadku badań dla komparatorów ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono przede wszystkim na niskie bądź niejasne. W badaniach brakowało głównie dostatecznego opisu randomizacji i zaślepienia.

Głównym kryterium włączania pacjentów do wszystkich badań pierwotnych było rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich oraz aktywna postać choroby, przy czym różne były definicje tejże aktywności.

Z perspektywy niniejszej analizy jako ważne kryterium wykluczenia pojawiające się w badaniach dla komparatorów należy wymienić wcześniejsze stosowanie leków biologicznych (w szczególności inhibitorów TNF-alfa). W przypadku badania dotyczącego przedmiotowego produktu leczniczego dozwolone było włączanie chorych po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem jednego inhibitora TNF-alfa. Ostatecznie w badaniu MEASURE 2 ok. 40% pacjentów doświadczyło wcześniejszego niepowodzenia terapią jednym z tych leków. Oznacza to, że przeprowadzenie analizy porównawczej sekukinumabu (w całkowitej populacji) z komparatorami jest podejściem bardzo konserwatywnym.

We wszystkich badaniach zdecydowaną większość populacji stanowili mężczyźni, co odpowiada strukturze faktycznie chorych według danych z badań epidemiologicznych. W badaniach, w których raportowano obecność antygenu HLA-27, występował on u zdecydowanej większości pacjentów. Średnia wartość współczynnika aktywności choroby BASDAI we wszystkich badaniach była zbliżona i wynosiła ok. 6-6,5 na początku badania.

W większości badań odsetki pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, nie były wysokie i najczęściej wynosiły kilka procent. W przypadku siedmiu badań zaobserwowano odsetki powyżej 10%, a w dwóch nie podano w ogóle takiej informacji.

W większości włączonych badań, w tym dla przedmiotowego produktu leczniczego, pierwszorzędnym punktem końcowym był ASAS20 oceniany w kilkunastotygodniowym horyzoncie czasowym. Jako drugorzędowe punkty końcowe najczęściej raportowano: ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, BASDAI50, BASFI, jakość życia.

Jako istotną różnicę między badaniami należy wymienić czas trwania fazy badania kontrolowanej placebo, w której możliwe jest przeprowadzenie porównania lek vs placebo. Z tego powodu przy porównaniu pośrednim omawianych produktów leczniczych oraz wykonywaniu metaanalizy wyników z poszczególnych badań konieczne było rozpatrywanie krótszego i dłuższego horyzontu czasowego.

## 12.2 Wyniki

### 12.2.1 Analiza skuteczności

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że **sekukinumab w zakresie skuteczności jest lepszy od placebo**. W każdym z ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Poniżej zestawiono uzyskane wyniki dotyczące porównania przedmiotowego produktu leczniczego z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- ASAS20:
  - OR=3,97, 95% CI=(1,98; 7,93), p=0,0001;

- RD=32,73 p.p., 95% CI=(17,49; 47,97), p<0,0001;
- ASAS40:
  - OR=4,66, 95% CI=(1,94; 11,21), p=0,0006;
  - RD=25,30 p.p., 95% CI=(12,14; 38,46), p=0,0002;
- ASAS5/6:
  - OR=8,57, 95% CI=(3,29; 22,30), p<0,0001;
  - RD=34,95 p.p., 95% CI= 21,93; 47,97), p<0,0001;
- ASAS PR:
  - OR=3,82, 95% CI=(1,01; 14,50), p=0,0491;
  - RD=9,83 p.p., 95% CI=(0,67; 19,00), p=0,0355;
- Znaczna poprawa według skali ASDAS:
  - OR=7,89, 95% CI=(2,21; 28,16), p=0,0015;
  - RD=20,95 p.p., 95% CI=(9,98; 31,91), p=0,0002;
- Klinicznie istotna zmiana według skali ASDAS:
  - OR=3,83, 95% CI=(1,82; 8,06), p=0,0004;
  - RD=28,30 p.p., 95% CI=(13,72; 42,88), p=0,0001;
- BASDAI50:
  - OR=3,63, 95% CI=(1,49; 8,83), p=0,0045;
  - RD=19,74 p.p., 95% CI= 6,97; 32,52), p=0,0025;
- Ocena aktywności choroby - BASDAI:
  - MD=-1,34, 95% CI=(-2,03; -0,65), p=0,0002;
- Ocena aktywności choroby - ASDAS:
  - MD=-0,89, 95% CI=(-1,33; -0,45), p=0,0001;
- Ocena sprawności fizycznej - BASFI:
  - MD=-1,78, 95% CI=(-2,65; -0,91), p=0,0001;
- Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS:
  - MD=4,14, 95% CI=(1,96; 6,32), p=0,0003;
- Ocena jakości życia według skali ASQoL:
  - MD=-2,63, 95% CI=(-4,10; -1,16), p=0,0006;
- Ocena aktywności choroby przez pacjenta:
  - MD=-21,05, 95% CI=(-33,33; -8,77), p=0,0010;
- Ocena całkowitego bólu kręgosłupa:
  - MD=-21,72, 95% CI=(-32,36; -11,08), p=0,0001;
- Ocena zapalenia kręgosłupa:
  - MD=-1,76, 95% CI=(-2,62; -0,90), p=0,0001.

Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na to, czy pacjenci stosowali uprzednio inhibitory TNF-alfa i doświadczyli niedostatecznej odpowiedzi (populacja *IR*), czy nie stosowali tych leków (populacja *naïve*). Należy podkreślić, że w badaniu MEASURE 2 stratyfikowano pacjentów ze względu na to, czy wcześniej stosowali inhibitory TNF-alfa.

Poniżej zestawiono uzyskane wyniki dla obu podgrup, w zakresie dostępnych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia:

- Populacja *naïve*:
  - ASAS20:
    - OR=4,74, 95% CI=(1,94; 11,61), p=0,0006;
    - RD=37,07 p.p., 95% CI=(17,77; 56,37), p=0,0002;
  - ASAS40:
    - OR=3,52, 95% CI=(1,33; 9,27), p=0,0110;
    - RD=25,40 p.p., 95% CI=(6,99; 43,82), p=0,0068;
  - ASAS5/6:
    - OR=6,50, 95% CI=(2,29; 18,45), p=0,0004;
    - RD=36,67 p.p., 95% CI=(18,86; 54,47), p=0,0001;
  - ASAS PR:
    - OR=3,11, 95% CI=(0,77; 12,61), p=0,1120;
    - RD=11,52 p.p., 95% CI=(-2,01; 25,04), p=0,0952;
  - BASDAI:
    - MD=-1,41, 95% CI=(-2,24; -0,58), p=0,0013;
  - SF-36 PCS:
    - MD=4,50, 95% CI=(1,73; 7,27), p=0,0021;
  - ASQoL:
    - MD=-3,08, 95% CI=(-5,02; -1,14), p=0,0025.

Wszystkie wyniki (z wyjątkiem oszacowań OR i RD dla punktu końcowego ASAS PR) wykazały przewagę sekukinumabu nad placebo.

- Populacja *IR*:
  - ASAS20:
    - OR=3,14, 95% CI=(1,02; 9,71), p=0,0466;
    - RD=37,07 p.p., 95% CI=(17,77; 56,37), p=0,0362;
  - ASAS40:
    - OR=20,58, 95% CI=(1,11; 380,16), p=0,0421;
    - RD=25,00 p.p., 95% CI=(8,42; 41,58), p=0,0031;
  - ASAS5/6:
    - OR=28,74, 95% CI=(1,58; 522,82), p=0,0233;
    - RD=32,14 p.p., 95% CI=(14,46; 49,83), p=0,0004;
  - ASAS PR:
    - OR=5,57, 95% CI=(0,26; 121,28), p=0,2749;
    - RD=7,14 p.p., 95% CI=(-4,05; 18,34), p=0,2111;
  - BASDAI:
    - MD=-1,01, 95% CI=(-2,12; 0,10), p=0,0811;
  - SF-36 PCS:
    - MD=4,15, 95% CI=(0,82; 7,48), p=0,0184;

- o ASQoL:
  - MD=-1,90, 95% CI=(-4,12; 0,32), p=0,1002.

W przypadku populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa wykazano przewagę sekukinumabu w pierwszorzędowym punkcie końcowym, tj. ASAS20, oraz w punktach: ASAS40, ASAS5/6, zmiana jakości życia w skali SF-36 PCS.

Przedstawienie danych w podgrupach jest bardzo istotne, ponieważ pokazuje, że **sekukinumab jest skuteczny jako lek I rzutu wśród pacjentów z niepowodzeniem leczenia konwencjonalną terapią, jak również jako lek II rzutu, po niepowodzeniu inhibitora TNF-alfa**. Należy podkreślić, że w przypadku komparatorów brakuje badań, ukazujących ich skuteczność wśród chorych z niepowodzeniem terapii innym inhibitorem TNF-alfa.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z aktywnymi komparatorami, tj. adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator – placebo.

Przeprowadzono w sumie 198 porównań pośrednich (cztery komparatory, dwa horyzonty czasowe, różne miary efektu). **W zakresie prawie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami** – wyniki porównania były nieistotne statystycznie. W szczególności nie było różnic w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – odpowiedź ASAS20, zarówno w populacji mieszanej z badania MEASURE 2, jak i w populacji naïve. Dodatkowo, w populacji naïve wszystkie wyniki porównania pośredniego były nieistotne statystycznie.

Przewagę komparatorów (w porównaniu z sekukinumabem, w populacji mieszanej) wykazano jedynie w punktach:

- BASDAI50 - sekukinumab vs infliksymab:
  - o horyzont 16 tyg. vs 12 tyg.:
    - RD=-24,63 p.p., 95% CI=(-47,67; -1,59);
  - o horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
    - RD=-20,25 p.p., 95% CI=(-36,26; -4,24);

(przy czym oszacowania w postaci OR nie wykazały istotności statystycznej);

- ASDAS - sekukinumab vs adalimumab:
  - o horyzont 16 tyg. vs 12 tyg.:
    - MD =0,51, 95% CI=(0,03; 0,99);
- Znaczej poprawy w skali ASDAS - sekukinumab vs golimumab:
  - o horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
    - RD=-14,33 p.p., 95% CI=(-28,64; -0,02);

(przy czym wyniki w 14. tyg. oraz w postaci OR nie wykazały istotności statystycznej);



- PTGA – sekukinumab vs adalimumab:
  - horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
    - MD=25,45, 95% CI=(4,72; 46,18).

Wykazana w kilku punktach końcowych przewaga komparatorów nie powinna wpływać na ostateczny wniosek z analizy, zgodnie z którym **postuluje się brak różnic między sekukinumabem a komparatorami**. Po pierwsze, porównanie nie dotyczy pierwszorzędowego punktu końcowego. Poza tym, w przypadku komparatorów końcowe oszacowania OR, RD i MD pochodzą często z metaanaliz, w których mógł pojawić się problem heterogeniczności badań. Dodatkowo ze szczególną ostrożnością należy traktować porównania w dłuższym horyzoncie czasowym – porównania w krótszym horyzoncie są bardziej wiarygodne, gdyż ich okres bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

Porównania pośrednie – jak wspomniano – ze względu na heterogeniczność włączonych badań wiążą się z niepewnością. Warto zatem dodać, że na tegorocznej konferencji EULAR (*European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology*, 8-11.06.2016, Londyn) wygłoszono referat [Maksymowych 2016], w którym zaprezentowano wyniki skorygowanego porównania pośredniego (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) sekukinumabu z adalimumabem. Korekta polegała na osiągnięciu zbliżonej populacji (opisanej następującymi parametrami: wiek, płeć, wyjściowy poziom CPR i BASFI, brak wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa) w badaniu MEASURE 2 z populacją z badania ATLAS. Na podstawie tak przeprowadzonego badania uzyskano następujące wyniki:

- wyższe (liczbowo) odsetki ASAS20 i ASAS40 w 12. tygodniu w przypadku sekukinumabu oraz istotnie statystycznie wyższe wymienione odsetki w 24. i 52. tygodniu;
- większa (liczbowo) poprawa w jakości życia (mierzonej w skali ASQoL), całkowitym i nocnym bólu oraz liczbie tkliwych stawów w 12. tygodniu w przypadku sekukinumabu oraz istotnie statystycznie lepsze wyniki w 24. i 52. tygodniu;
- przewaga (istotna statystycznie) sekukinumabu w punktach końcowych: PTGA, BASFI i BASMI w 12. tygodniu, a w 24. tygodniu tylko w BASFI;
- analiza wrażliwości, polegająca na uwzględnieniu dodatkowo poziomu BASDAI w korekcie, potwierdziła stabilność uzyskanych wyników w analizie podstawowej.

Wprawdzie przedstawiona analiza nie jest pozbawiona ograniczeń (m.in. mała liczebność populacji MEASURE 2 po korekcie), jednakże świadcząc jednoznacznie na korzyść sekukinumabu definitywnie wspiera wniosek o braku różnic między przedmiotowym lekiem a komparatorami.

### 12.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić **brak różnic między sekukinumabem a placebo**. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej.

Poniżej zestawiono uzyskane wyniki dotyczące porównania przedmiotowego produktu leczniczego z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane ogółem:
  - OR=1,08, 95% CI=(0,55; 2,13), p=0,8239;
  - RD=1,76 p.p., 95% CI= -13,77; 17,30), p=0,8238;
- Poważne zdarzenia niepożądane:
  - OR=1,39, 95% CI=(0,30; 6,45), p=0,6724;
  - RD=1,50 p.p., 95% CI= 5,44; 8,44), p=0,6716;
- Zgony:
  - RD=0,00 p.p., 95% CI=(-2,64; 2,64), p=1,0000;
- Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych:
  - OR=1,31, 95% CI=(0,34; 5,07), p=0,6998;
  - RD=1,54 p.p., 95% CI=(-6,27; 9,35), p=0,6994;
- Infekcje:
  - OR=1,35, 95% CI=(0,66; 2,74), p=0,4070;
  - RD=6,31 p.p., 95% CI=(-8,56; 21,17), p=0,4057;
- Zakażenie górnych dróg oddechowych:
  - OR=0,51, 95% CI=(0,04; 5,72), p=0,5827;
  - RD=-1,31 p.p., 95% CI=(-5,89; 3,26), p=0,5738;
- Zapalenie nosogardła:
  - OR=2,96, 95% CI=(0,75; 11,63), p=0,1205;
  - RD=7,06 p.p., 95% CI=(-1,48; 15,59), p=0,1052;
- Ból głowy:
  - OR=0,49, 95% CI=(0,12; 2,05), p=0,3306;
  - RD=-3,94 p.p., 95% CI=(-11,69; 3,80), p=0,3185;
- Nudności:
  - OR=1,03, 95% CI=(0,20; 5,27), p=0,9727;
  - RD=0,11 p.p., 95% CI=(-6,33; 6,55), p=0,9727;
- Leukopenia:
  - RD=0,00 p.p., 95% CI=(-2,64; 2,64), p=1,0000;
- Biegunka:
  - OR=2,09, 95% CI=(0,18; 23,52), p=0,5520;
  - RD=1,43 p.p., 95% CI=(-3,19; 6,04), p=0,5449;
- Infekcja wirusowa:
  - OR=1,57, 95% CI=(0,25; 9,65), p=0,6294;
  - RD=1,46 p.p., 95% CI=(-4,45; 7,38), p=0,6275;

- Neutropenia 3. i 4. stopnia:
  - RD=0,00 p.p., 95% CI=(-2,64; 2,64), p=1,0000;
- Choroba Crohna:
  - RD=0,00 p.p., 95% CI=(-2,64; 2,64); p=1,0000;
- Ból w nadbrzuszu:
  - OR=0,34, 95% CI=(0,01; 8,43), p=0,5086;
  - RD=-1,35 p.p., 95% CI=(-5,04; 2,34), p=0,4729;
- Ból w jamie ustnej, gardle i krtani:
  - OR=1,03, 95% CI=(0,14; 7,51), p=0,9778;
  - RD=0,08 p.p., 95% CI=(-5,22; 5,37), p=0,9778.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z aktywnymi komparatorami, tj. adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez placebo.

Przeprowadzono w sumie 117 porównań pośrednich (cztery komparatory, dwa horyzonty czasowe, różne miary efektu). **W zakresie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami** – wyniki porównania były nieistotne statystycznie. Należy przy tym podkreślić, że o ile w przypadku porównania sekukinumabu z placebo wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie, o tyle w przypadku komparatorów zdarzały się punkty, w których wyniki wskazywały na korzyść placebo.

Oczywiście należy mieć na uwadze, że badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie bezpieczeństwa. A zatem wnioski z porównań należy przyjmować krytycznie.

## 13 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotowy produkt leczniczy z aktywnymi komparatorami. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym sekukinumab porównywano z aktywnym komparatorem). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością.

Kolejnym problemem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 219 pacjentów (przy czym w rozważanych ramionach badania było to w sumie 146 osób). Badanie charakteryzowało się jednak wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego. Nie odnaleziono również badań dotyczących efektywności (skuteczności praktycznej) sekukinumabu.

Jako następne ograniczenie niniejszej analizy należy uznać rozbieżność populacji docelowej, określonej szczegółowo kryteriami włączenia do programu lekowego w Polsce, z pacjentami włączanymi do analizowanych badań klinicznych (którzy dodatkowo różnią się między poszczególnymi badaniami). W programie lekowym populacja określona jest bardzo precyzyjnie – wymaga się aktywnej i ciężkiej postaci choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej trzy miesiące w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadawalająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych. W niniejszym przeglądzie systematycznym celowo nie zawężano tak bardzo kryteriów włączenia i wykluczenia do opisanych w rozważanym programie lekowym, gdyż skutkowałoby to brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Ostatecznie jednak wydaje się, że ogólna definicja populacji w niniejszym przeglądzie jest zbliżona do docelowej i rozbieżności w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badań klinicznych nie mają charakteru fundamentalnego.

Jako dodatkowe ograniczenia można wymienić:

- sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów przez ich producentów – obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich produktów leczniczych, nie powinno mieć to dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej;

- w części badań dla komparatorów niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz metody zaślepienia;
- tzw. *early escape* - w kilku badaniach dotyczących komparatorów pacjenci stosujący placebo, którzy do określonego momentu nie uzyskali zdefiniowanej odpowiedzi klinicznej, mogli zacząć stosować substancję czynną, przechodząc tym samym do otwartej fazy badania; wydaje się, że w tych badaniach nie sprecyzowano dokładnie, w jaki sposób uwzględniono następnie tych pacjentów w analizie bezpieczeństwa;
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego - niekiedy konieczność przeliczania wyników (zamiana skali 0-100 na 0-10 i vice versa) w celu ujednolicenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy.

## 14 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- sekukinumab jest bardziej skuteczny niż placebo, zarówno wśród pacjentów bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia konwencjonalną terapią, jak i po niepowodzeniu terapii z użyciem inhibitora TNF-alfa;
- nie wykazano znacznych różnic między sekukinumabem a inhibitorami TNF-alfa na podstawie porównania pośredniego w zakresie skuteczności;
- nie odnotowano różnic między sekukinumabem a placebo w zakresie bezpieczeństwa;
- na podstawie porównania pośredniego nie stwierdzono różnic między rozważaną interwencją a aktywnymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

Wnioski z przeprowadzonej analizy są dodatkowo wzmocnione wynikami skorygowanego porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem [Maksymowych 2016], w którym to porównaniu wykazano przewagę pierwszego leku.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano przewagę sekukinumabu nad placebo, a co ważne - także w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa. Wprawdzie inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu ZZSK, to wciąż pewna część pacjentów nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie lub traci ją w trakcie terapii, przez co może zostać wykluczona z programu lekowego zgodnie z obowiązującymi zapisami. Wprowadzenie dodatkowej opcji terapeutycznej umożliwiłoby leczenie właśnie tych pacjentów, którzy obecnie doświadczają niezaspokojonej potrzeby medycznej. Dodatkowo wykazano brak różnic między terapią inhibitorami TNF-alfa a sekukinumabem. Dzięki temu sekukinumab mógłby być stosowany w programie lekowym jako lek pierwszego, drugiego lub trzeciego wyboru. Udostępnienie w ramach programu lekowego sekukinumabu - leku należącego do innej grupy farmakoterapeutycznej niż inhibitory TNF-alfa - wydaje się potrzebne, gdyż rozszerzy obecny wachlarz opcji terapeutycznych.

## 15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych – badania pierwotne i wtórne dla sekukinumabu

Tab. 260. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – badania pierwotne i wtórne dotyczące sekukinumabu, ostatnia aktualizacja: 28.09.2016 r.

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wyniki
#1	Search (((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR "Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylitis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]) OR "Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]) OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]) OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]) OR "Bechterew* Disease"[Text Word]) OR "Marie-Struempell Disease"[Text Word]) OR "Marie Struempell Disease"[Text Word]) OR "axial spondyloarthritis"[Text Word]) OR "axial SpA"[Text Word]) OR "axSpA"[Text Word]	16 316
#2	"secukinumab" [Supplementary Concept]	77
#3	Cosentyx[Text Word]	13
#4	secukinumab[Text Word]	226
#5	#2 or #3 or #4	226
#6	#1 and #5	38

Tab. 261. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 28.09.2016 r.

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [embase]/lim	21 032
#2	'secukinumab'/syn AND [embase]/lim	960
#3	#1 and #2	188

Tab. 262. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 28.09.2016 r.

Identyfikator zapytania	Kweryndy	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	503
#2	Ankylosing Spondylitis	1126
#3	Rheumatoid Spondylitis	278
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	183
#6	Ankylosing Spondylarthritides	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	218
#9	Bechterew* disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	174
#13	axialSpA	87
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1203
#15	secukinumab	182
#16	Cosentyx	1
#17	#15 or #16	182
	#14 and #17	24



## **16 Aneks 2. Badania wtórne dot. sekukinumabu wykluczone z opracowania**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Abate MV., Sandrin C., Pastore S. Secukinumab for ankylosing spondylitis. <i>Lancet</i> . 2014 Mar 1;383(9919):780.	List do redakcji
2	Abd-El-Barr M.M., Chi J.H. New targeted treatment for ankylosing spondylitis. <i>Neurosurgery</i> (2016) 78:4 (N14-N15).	Brak cech przeglądu systematycznego (doniesienie prasowe)
3	Braun J., Baraliakos X., Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2016 May;16(5): 711-22.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
4	Braun J., Kiltz U., Heldmann F., Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2015 Mar; 20(1):1-14.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
5	Busquets-Perez N., Marzo-Ortega H., Emery P. Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2013 Mar;18(1):71-86.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
6	Chen C., Zhang X., Xiao L., Zhang X., Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e3060	Przegląd systematyczny, przy czym nie włączono badania dot. sekukinumabu w dawce zgodnej z PICO
7	Daikh D.L., Chen P.P. Advances in managing ankylosing spondylitis. <i>F1000Prime Rep.</i> 2014 Sep 4;6:78.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
8	Fragoulis G.E., Siebert S., McInnes I.B. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated diseases. <i>Annual Review of Medicine</i> (2016) 67 (337-353).	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
9	Goh L., Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2012 Oct;15(5):445-54.	Niespełniony warunek o wyszukiwaniu przeprowadzonym w co najmniej dwóch bazach danych; brak cech charakterystycznych dla przeglądu systematycznego
10	Her M., Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthropathy: The potential for agents other than TNF inhibitors. <i>Current Opinion in Rheumatology.</i> 2013;25(4):455-459.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
11	Her M., Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2013 Jul;25(4):455-9.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
12	Hussar D.A., Jacob J. Edoxaban tosylate monohydrate, secukinumab, and suvorexant. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> (2015) 55:5 (563-567).	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
13	Jethwa H., Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. <i>Clinical and Experimental Immunology</i> (2016) 183:1 (30-36).	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
14	Kiltz U., Heldmann F., Baraliakos X., Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2012 May;24(3): 252-60.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
15	Koenders M.I., van den Berg W.B. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016 Jun 24.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
16	Maldonado-Ficco H., Perez-Alamino R., Maldonado-Cocco J.A. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis.	

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
17	NIHR HSC. Secukinumab for ankylosing spondylitis - second line. 2012.	Raport HTA bez opisu wyników badań dla sekukinumabu w odpowiednim dawkowaniu
18	Paine A, Ritchlin C.T. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> (2016) 28:4 (359-367).	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
19	Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2013;72(SUPPL. 2):ii116-ii123	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
20	Sari İ., Öztürk M.A., Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> (2015) 45:2 (416-430).	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
21	Shah R, Perry L, Deodhar A. The role of secukinumab in the treatment of Ankylosing spondylitis. <i>Immunotherapy</i> . 2015;7(12):1241-7.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
22	Slobodin G, Rosner I, Rimar D., Boulman N., Rozenbaum M., Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. <i>Isr Med Assoc J</i> . 2012 Dec;14(12):763-7.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
23	Thompson C, Davies R, Choy E. Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis. <i>Cytokine</i> . 2016 Oct; 86:92-9.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
24	Tzellos T., Kyrgidis A., Vakirlis E., Trigoni A. Secukinumab for ankylosing spondylitis. <i>Lancet</i> . 2014 Mar 1;383(9919):780.	List do redakcji
25	Van den Bosch F., Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> . 2014 Oct;28(5):819-27.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
26	Wendling D., Prati C. Biologic agents for treating ankylosing spondylitis: beyond TNF $\alpha$ antagonists. <i>Joint Bone Spine</i> . 2011 Dec;78(6):542-4	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
27	Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 2014;26(4):361-370	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

## 17 Aneks 3. Badania wtórne dot. sekukinumabu włączone do opracowania

Publikacja
Badanie wtórne
Blair HA., Dhillon S. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. Drugs. 2016.
Raport HTA
HAS 2016 : Commission de la Transparence. Sécukinumab. Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. Avis 20 avril 2016. On-line: <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf</a> (dostęp: 10.06.2016).
IQWiG 2016 : Secukinumab (neues Anwendungsgebiet). IQWiG-Berichte-NR. 374. Dossierbewertung. 10.03.2016. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWEDLUG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWEDLUG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf</a> (dostęp: 20.07.2016).
NICE 2016 : National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag517">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag517</a>
PBAC 2016 : SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. <a href="https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;uact=8&amp;ved=0ahUKEwi2v8DI4vDOAhVLXSwKHbnsBeYQFggjMAE&amp;url=https%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2016-03%2Fpositive-recommendations-2016-03.docx&amp;u sg=AFQjCNE4ytePgPZalc6eYIMYLqqlJ41u3w&amp;sig2=JO1Dim3m8Pn_K1ybbv plQ&amp;bv m=bv.131669213,d.bGg">https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;uact=8&amp;ved=0ahUKEwi2v8DI4vDOAhVLXSwKHbnsBeYQFggjMAE&amp;url=https%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2016-03%2Fpositive-recommendations-2016-03.docx&amp;u sg=AFQjCNE4ytePgPZalc6eYIMYLqqlJ41u3w&amp;sig2=JO1Dim3m8Pn_K1ybbv plQ&amp;bv m=bv.131669213,d.bGg</a>

## 18 Aneks 4. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu

Tab. 263. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 29.09.2016

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01649375	16 Week Efficacy and 5 Year Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (MEASURE2)	Badanie MEASURE 2 - włączone na podstawie opublikowanego pełnego tekstu
Badania wykluczone z przeglądu		
NCT00809159	Double Blind, Placebo Controlled Study to Assess Efficacy of AIN457 in Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis	Badanie odrzucone w przeglądzie badań pierwotnych - Beaten 2013
NCT01109940	Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Moderate to Severe Ankylosing Spondylitis	Badanie ukończone, bez opublikowanych wyników w bazie clinicaltrials; część badania NCT00809159
NCT01358175	16 Week Efficacy and 2 Year Long Term Safety and Efficacy of Secukinumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (MEASURE 1)	Badanie MEASURE 1 - wykluczone na podstawie opublikowanego tekstu
NCT01863732	Extension in AS: Sustainability of Benefits, Safety and Tolerability (MEASURE 1 ext)	Rozszerzenie badania MEASURE 1 - wykluczone na podstawie opublikowanego tekstu
NCT02008916	16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients (MEASURE 3)	Badanie trwa, ale nie jest prowadzona rekrutacja.
NCT02159053	16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (MEASURE4)	Obecnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT02763046	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Secukinumab (AIN457) to Examine the Clinical Efficacy and the Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)-Sparing Effect of Secukinumab Over 16 Weeks in Patients With Ankylosing Spondylitis (ASTRUM)	Obecnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT02750592	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Japanese Patients With Active Ankylosing Spondylitis	Obecnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT02896127	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Ankylosing Spondylitis	Nie prowadzona jest jeszcze rekrutacja do badania

Tab. 264. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrialsRegister.eu – data ostatniego przeszukania: 29.09.2016

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2012-000046-35	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with active Ankylosing Spondylitis	Badanie MEASURE 2 - włączone na podstawie opublikowanego pełnego tekstu
Badania wykluczone z przeglądu		
2015-004575-74	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM)	Badanie trwa
2010-024529-18	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active Ankylosing Spondylitis	Badanie MEASURE 1 - wykluczone na podstawie opublikowanego tekstu
2013-001089-40	An extension study to evaluate the sustainability of clinical benefits, safety and tolerability of secukinumab in patients with active Ankylosing Spondylitis	Rozszerzenie badania MEASURE 1 - wykluczone na podstawie opublikowanego tekstu
2013-001090-24	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long-term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Ankylosing Spondylitis	Badanie trwa
2013-005575-41	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) with and without a subcutaneous loading regimen to assess efficacy, safety, and tolerability up to 2 years in patients with active ankylosing spondylitis	Badanie MEASURE 4 - obecnie trwa

## **19 Aneks 5. Badania pierwotne dot. sekukiumabu wykluczone z opracowania**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia	Nr NCT (jeśli dostępny)
1	Baeten D., Baraliakos X., Braun J., Sieper J., Emery P., van der Heijde D., McInnes I., van Laar J.M., Landewé R., Wordsworth P., Wollenhaupt J., Kellner H., Paramarta J., Wei J., Brachat A., Bek S., Laurent D., Li Y., Wang YA., Bertolino AP., Gsteiger S., Wright AM., Hueber W. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2013 Nov 23;382(9906):1705-13.	Dawkowanie niezgodne z ChPL (dawka oraz sposób podania), pierwszorzędowy punkt końcowy mierzony w zbyt krótkim horyzoncie czasowym	NCT00809159
2	Baraliakos X., Borah B., Braun J., Baeten D., Laurent D., Sieper J., Emery P., McInnes I.B., van Laar J.M., Wordsworth P., Wollenhaupt J., Kellner H., Colin L., Vandenhende F., Radford K., Hueber W. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2016 Feb; 75(2):408-12	Kontynuacja badania Baeten 2013	NCT00809159
3	Baraliakos X., Braun J., Sieper J., Baeten D.L., Readie A., Ligozio G., Richards H. Secukinumab reduces sacroiliac joint and spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: MRI data from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (MEASURE 1). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (281).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MEASURE 1*	NCT01358175
4	Baeten D.L., Braun J., Baraliakos X., Sieper J., Dougados M., Emery P., Deodhar A.A., Porter B., Martin R., Mpofo S., Richards H. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a 52-week phase 3 randomized placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. <i>Arthritis and Rheumatology</i> (2014) 66 SUPPL. 10 (S360).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MEASURE 1*	NCT01358175
5	Deodhar A.A., Baeten D.L., Braun J., Baraliakos X., Sieper J., Dougados M., Emery P., Porter B., Martin R., Mpofo S., Richards H. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves physical function and quality of life in subjects with active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. <i>Arthritis and Rheumatology</i> (2014) 66 SUPPL. 10 (S233-S234).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MEASURE 1*	NCT01358175
6	Wei J.C.-C., Baeten D.L., Geusens P., Porter B., Martin R., Richards H. Intravenous loading and subcutaneous maintenance with secukinumab provides sustained improvement in multiple measures of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis: 52-week data from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 measure 1 study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (1146-1147).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MEASURE 1*	NCT01358175
7	Emery P., Baeten D., Sieper J., Braun J., Van Der Heijde D., McInnes I., Van Laar J., Landewe R., Wordsworth P., Wollenhaupt J., Kellner H., Paramarta J., Bertolino A., Gsteiger S., Wright A., Hueber W. Secukinumab induces higher assessment of spondyloarthritis international society responses over placebo in patients with moderate-to-severe ankylosing spondylitis: Results of 28-week, double blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Dermatology and Therapy</i> (2012) 2 SUPPL. 1 (S47).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia	Nr NCT (jeśli dostępny)
8	Emery P, Baeten D, Sieper J. Evaluation of efficacy and safety of secukinumab in the treatment of patients with moderate-to-severe ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology</i> 2012, VL: 51PG: iii21	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
9	Baraliakos X, Braun J, Laurent DD, Baeten D. Interleukin-17a blockade with secukinumab reduces spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis as early as week 6, as detected by magnetic resonance imaging. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2011 VL: 63 NO: 10 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
10	Laar J, Baraliakos X, Braun J. Early effect of secukinumab in reducing spinal inflammation as detected by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> 2012 VL: 51 iii23-iii24.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
11	Baeten DL, Bek S, Wei J. Improvement in signs and symptoms of active ankylosing spondylitis following treatment with anti-interleukin (IL)-17a monoclonal antibody secukinumab are paralleled by reductions in acute phase markers and inflammatory markers s100a8 and a9 (calgranulin a and b). <i>SO: Arthritis and rheumatism</i> 2012 VL: 64 S942.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
12	Baraliakos X, Braun J, Laurent D. Long term IL-17A inhibition by secukinumab leads to reduced spinal inflammation and unchanged fatty lesions in patients with ankylosing spondylitis. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> 2013 VL: 72 NO: 2 SUPPL. 1	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
13	Baraliakos X, Braun J, Laurent D. Long term inhibition of IL-17a with secukinumab reduces spinal inflammation but has no influence on fatty lesions as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2013 VL: 72.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
14	Baraliakos X, Braun J, Laurent DD. Long term inhibition of interleukin (IL)-17A with secukinumab improves clinical symptoms and reduces spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2012 VL: 64 S250-S251.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Baeten 2013	NCT00809159
15	Baeten D, Baraliakos X, Braun J. Erratum: Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial ( <i>The Lancet</i> 2013; 382: 1705-13}. <i>Lancet</i> 2014 383.	Errata do badania Baeten 2013	NCT00809159

\*Uwaga: we włączonej publikacji Baeten 2015 (por. Aneks 6) zamieszczono wyniki z badania MEASURE 2 (NCT01649375) oraz MEASURE 1 (NCT01358175). Badanie MEASURE 1 zostało wykluczone z powodu niezgodnego z ChPL dawkowania leku (zła dawka oraz sposób podania).

## **20 Aneks 6. Badania pierwotne dla sekukinumabu włączone do opracowania**

Oznaczenie	Publikacja	Nr NCT
MEASURE 2	Baeten D.*, Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Dougados M., Emery P., Deodhar A., Porter B., Martin R., Andersson M., Mpofu S., Richards HB. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Dec 24;373(26):2534-48.	NCT01649375
	Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H., Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, Andersson M, Porter B, Richards HB; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Aug 31.	
Abstrakty konferencyjne		
MEASURE 2	Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A.A., Porter B., Andersson M., Mpofu S., Richards H. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. <i>Arthritis and Rheumatology</i> (2014) 66 SUPPL. 10 (S232).	NCT01649375
	Braun J., Sieper J., Aelion J., Emery P., Deodhar A., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (1147).	
	Deodhar A., Sieper J., Emery P., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 measure 2 study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (1144).	
	Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A., C.-C. Wei J., Porter B., Andersson M., Mpofu S., Richards H. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week data from measure 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (132-133).**	
	Braun J., Deodhar AA, Sieper J, Dougados M, Porter B, Andersson M, Richards H. Secukinumab Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 52-Week Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial with Subcutaneous Loading and Maintenance Dosing [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015; 67 (suppl 10). (dostęp on-line 28.09.2016) <a href="http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-significantly-improves-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-52-week-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-3-trial-with-subcutaneous-loading-and/**">http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-significantly-improves-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-52-week-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-3-trial-with-subcutaneous-loading-and/**</a>	
	Wei J.*, Baeten D., Sieper J., Deodhar A., Porter B., Martin R., Richards H. Secukinumab improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in Asian patients: Pooled results from two phase 3 trials. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> (2015) 18 SUPPL. 1 (25).	
	Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive patients and patients previously exposed to anti-TNF therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (MEASURE 2) in active ankylosing spondylitis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74 SUPPL. 2 (272).	

Oznaczenie	Publikacja	Nr NCT
	<p>Baeten D, Blanco R, Geusens P, Sieper J, Jui-Cheng T, Martin R, Porter B, Richards H. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis in Anti-TNF-Naive Patients and Those Previously Exposed to Anti-TNF Therapy: 52-Week Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2015; 67 (suppl 10). (dostęp on-line 28.09.2016) <a href="http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-in-anti-tnf-naive-patients-and-those-previously-exposed-to-anti-tnf-therapy-52-week-results-from/">http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-in-anti-tnf-naive-patients-and-those-previously-exposed-to-anti-tnf-therapy-52-week-results-from/</a>*</p>	

\*Uwaga: w publikacji zamieszczono wyniki z badania MEASURE 2 (NCT01649375) oraz MEASURE 1 (NCT01358175). Badanie MEASURE 1 zostało wykluczone z powodu niezgodnego z ChPL dawkowania leku (zła dawka oraz sposób podania); \*\*abstrakty o identycznym tytule, podobnej zawartości, różniące się kolejnością autorów i czasopismem.

## **21 Aneks 7. Strategia przeszukiwania baz danych – badania pierwotne dla komparatorów**

Tab. 265. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016

Identyfikator pytania	Kwerendy	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	12 886
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	12 886
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	16 008
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	82
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	390
#9	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	51
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	549
#14	"axial SpA"[Text Word]	263
#15	"axSpA"[Text Word]	175
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	16 312
#17	golimumab[Supplementary Concept]	310
#18	golimumab[Text Word]	640
#19	Simponi[Text Word]	16
#20	#17 OR #18 OR #19	640
#21	adalimumab[Supplementary Concept]	3 452
#22	adalimumab[Text Word]	5 375
#23	Humira[Text Word]	153
#24	#21 OR #22 OR #23	5 392
#25	Search "Etanercept"[Mesh]	4 726
#26	"TNFR-Fc fusion protein"[Text Word]	19
#27	etanercept[Text Word]	6 720
#28	Enbrel[Text Word]	241
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	6 776
#30	infiximab[Supplementary Concept]	7 973
#31	infiximab[Text Word]	11 226
#32	"monoclonal antibody cA2"[Text Word]	19
#33	"MAb cA2"[Text Word]	2
#34	Remicade[Text Word]	263
#35	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	11 261
#36	#20 OR #24 OR #29 OR #35	17 338
#37	#16 AND #36	1 374

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wyniki
#38	randomized controlled trial[pt]	419 768
#39	controlled clinical trial[pt]	505 689
#40	randomized[tiab]	388 336
#41	placebo[tiab]	178 755
#42	clinical trials as topic [mesh: noexp]	176 907
#43	randomly[tiab]	259 227
#44	trial[ti]	156 845
#45	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	1 051 815
#46	animals [mh] NOT humans [mh]	4 255 363
#47	#45 NOT #46	969 595
#48	#37 AND #47	355

Tab. 266. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wynik
#1	ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [embase]/lim	21 021
#2	golimumab'/syn AND [embase]/lim	3 539
#3	adalimumab'/syn AND [embase]/lim	21 015
#4	etanercept'/syn AND [embase]/lim	23 571
#5	infliximab'/syn AND [embase]/lim	36 109
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	50 507
#7	#1 AND #6	4446
#8	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	754

Tab. 267. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	503
#2	Ankylosing Spondylitis	1126
#3	Rheumatoid Spondylitis	278
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	183
#6	Ankylosing Spondylarthritides	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	218
#9	Bechterew* disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	174
#13	axial SpA	87
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1203
#15	golimumab	312
#16	Simponi	15
#17	#15 OR #16	312
#18	adalimumab	1162
#19	Humira	67
#20	#18 OR #19	1162
#21	etanercept	1211
#22	TNFR-Fc fusion protein	16
#23	Enbrel	72
#24	#21 OR #22 OR #23	1223
#25	infliximab	1403
#26	monoclonal antibody cA2	25
#27	MAb cA2	4
#28	Remicade	78
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	1413
#30	#17 OR #20 OR #24 OR #29	3153
#31	#14 AND #30	420
#32	Trials	357



## **22 Aneks 8. Badania pierwotne dot. komparatorów wykluczone z opracowania**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. <i>BioDrugs</i> . 2009;23(2):125-35.	Przegląd, nie RCT
2	Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Apr;60(4):946-54.	Wczesna postać choroby ze zmianami w MRI, komparator niespełniający kryteriów włączenia
3	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7. Epub 2008 Feb 15.	Nie RCT
4	Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003 Jun;48(6):1667-75.	6-tygodniowy okres obserwacji w warunkach badania RCT, brak możliwości włączenia danych do porównania pośredniego
5	Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeferbeke T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, Koppiker N, Dubanchet A, Logeart I. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014 Nov 27;16(6):481.	8-tygodniowy okres obserwacji w warunkach badania RCT, brak możliwości włączenia danych do porównania pośredniego
6	Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Inman RD, Ni L, Lin SL, Tsuji WH. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008 Mar;67(3):346-52.	Nie RCT
7	Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005 Aug 15;53(4):494-501.	Nie RCT
8	Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grodzanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun J, Sieper J. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 Feb;54(2):678-81.	Nie RCT
9	Inman R.D., Baraliakos X, Hermann K.-G., Braun J., Deodhar A., van der Heijde D.F., Xu S., Hsu B. Serum biomarkers associated with changes in asdas and MRI following treatment of ankylosing spondylitis with golimumab. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015;74:277.	Abstrakt konferencyjny
10	Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, Goldstein N, Braun J, Kavanaugh A. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Mar;74(3):538-46.	Brak osobnych wyników dla AS
11	Kobayashi S, Yoshinari T. A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. <i>Modern Rheumatology</i> (2016) (1-8).	Abstrakt konferencyjny
12	Lee JS, Yu DY, Xu S, Lee EY. Baseline extent of damage at the spine predicts radiographic progression in Korean patients using golimumab for ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2015; 67 (suppl 10).	Badanie nie jest RCT, brak grupy porównawczej

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
13	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myaso utova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of AllINFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 May 21. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
14	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myaso utova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of All INFAST Investigators. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jun 5. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
15	Szántó S, Poór G, Opris D, Iaremenko O, Procházková L, Kuuse R, Nagy O, Chernyshov V, Géher P. Improved clinical, functional and work outcomes in spondyloarthritis during real-life adalimumab treatment in central-eastern Europe. <i>J Comp Eff Res.</i> 2016 Aug;5(5):475-85.	Badanie nie jest RCT, brak grupy porównawczej
16	Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Heressens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Mar;46(3):755-65.	Pacjenci z ZZSK, spondyloartropatią obwodową, SpA niezróżnicowaną oraz ŁZS
17	Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG; CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Aug 1;37(8):1728-34	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)
18	Inman RD, Maksymowych WP; CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Jun;37(6):1203-10	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)
19	Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Jul;58(7):1981-91.	Populacja z nr-axSpA
20	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jun;72(6):815-22.	Populacja z nr-axSpA
21	van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Mar;66(3):667-73.	Populacja z nr-axSpA
22	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102	Populacja z nr-axSpA
23	Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, Thomas J, Gaffney K. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Jul;42(7):1177-85.	Porównanie entanerceptu w dwóch różnych dawkach, bez placebo.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
24	Chen DY., Chen YM., Hung WT., Chen HH., Hsieh CW., Chen YH., Huang WN., Hsieh TY. Immunogenicity, drug trough levels and therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis after 24-week golimumab treatment. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Dec;74(12):2261-4.	Brak porównania z placebo
25	Dougados M., Wood E., Gossec L., Dubanchet A., Logeart L., van der Heijde D. Discriminant Capacity of Clinical Efficacy and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-sparing Endpoints, Alone or in Combination, in Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Dec;42(12):2361-8.	8 tyg. horyzont czasowy
26	Damjanov N., Shehhi WA., Huang F., Kotak S., Burgos-Vargas R., Shirazy K., Bananis E., Szumski A., Llamado LJ., Mahgoub E. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia. <i>Rheumatol Int.</i> 2016 Mar 11.	Porównanie etanerceptu z sulfasalazyną
27	Li H., Li Q., Chen X., Ji C., Gu J. Anti-tumor Necrosis Factor Therapy Increased Spine and Femoral Neck Bone Mineral Density of Patients with Active Ankylosing Spondylitis with Low Bone Mineral Density. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Aug;42(8):1413-7.	Porównanie etanerceptu lub adalimumabu z sulfasalazyną
28	Mok CC., Li OC., Chan KL., Ho LY., Hui PK. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2015;44(6):480-6.	Porównanie golimumabu z pamidronatem
29	Poddubnyy D., Listing J., Sieper J. Course of active inflammatory and fatty lesions in patients with early axial spondyloarthritis treated with infliximab plus naproxen as compared to naproxen alone: Results from the INFAST study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Mar 25.	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
30	Poddubnyy D., Sieper J. No differences in the rate of new fatty lesions following resolution of inflammation on MRI between infliximab added to naproxen and naproxen alone in early axial spondyloarthritis: Results from the part I of the infast study. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2015; 74.	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
31	Poddubnyy D., Sieper J. New inflammatory lesions in axial spondyloarthritis are more likely to occur in the areas already affected by inflammation in the past. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2015; 74.	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ

## **23 Aneks 9. Badania pierwotne dla komparatorów włączone do opracowania**

Lek	Oznaczenie	Publikacja
Golimumab	GO-RAISE	Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Nov;58(11):3402-12.
		Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2010 Sep;62(9):1266-71.
		Xu ZH, Lee H, Wu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2010 Sep;48(9):596-607.
		Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratlle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jun;71(6):878-84.
		Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 May;71(5):661-7.
		Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jun;73(6):1107-13.
		van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Feb;52(2):321-5.
		Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 May;71(5):674-80.
		van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Jun;41(6):1095-103.
		Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, Han C, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Apr;74(4):757-61.
		Braun J, Baraliakos X, Hermann KA, Xu S, Hsu B. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Lack Predictive Value in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. <i>J Rheumatol.</i> 2016 May;43(5):901-6.
		Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Xu S, Hsu B. Serum C-reactive Protein Levels Demonstrate Predictive Value for Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. <i>J Rheumatol.</i> 2016 Sep;43(9):1704-12.

Lek	Oznaczenie	Publikacja
	Tam 2014	Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, Li TK, Zhu TY, Pui MO, Li EK, Yu CM. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis - a randomized, placebo-controlled pilot trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Jun;53(6):1065-74.
Adalimumab	ATLAS	van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 Jul;54 (7):2136-46.
		Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Aug 15;57 (6):1050-7.
		van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Dec 4. Epub D. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008 Sep;67 (9):1218-21.
		Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). <i>J Rheumatol</i> . 2008 Jul;35 (7):1346-53
		van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2009;11 (4)
		Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Apr 15;59 (4):553-60.
		van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Jun;68 (6):922-9.
		Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy -Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2011 May 22;9:36.
		Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010 Jun;62(6):826-34
		Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Apr;49(4):812-9.
Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 May;71(5):700-6		

Le k	Oznaczenie	Publikacja
		Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.
		van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, Kary S, Pangan AL, Kupper H, Rathmann SS, Sieper J, Mease PJ. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2015 Jul;54(7):1210-9.
	M03-606	Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Dec;56(12):4005-14.
		Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Oct;35(10):2030-7.
	Huang 2013	Huang F(1), Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Mar;73(3):587-94.
	Hu 2012	Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2012 Aug;15(4):358-65.
	Pedersen 2016	Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen JJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, Asmussen K, Hendricks O, Nørregaard J, Pål AD, Møller JM, Jurik AG, Balding L, Lambert RG, Sieper J, Østergaard M. Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016 Feb;68(2):418-29.
Etanercept	van der Heijde 2006	van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Dec;65(12):1572-7.
		Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Jun;46(6):999-1004.
	Calin 2004	Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmarti R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004 Dec;63(12):1594-600.
		Dijkmani B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmarti R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2009 Jun;36(6):1256-64



Le k	Oznaczenie	Publikacja
		Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2010 Mar-Apr;28 (2):238-45.
	Davis 2003	Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003 Nov;48 (11):3230-6.
		Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2005 Sep;32 (9):1751-4.
		Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005 Apr;52 (4):1216-23.
		Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2005 Nov;64 (11):1557-62.
	Gorman 2002	Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. <i>N Engl J Med</i> . 2002 May 2;346 (18):1349-56.
		Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004 Feb 15;51 (1):1-8.
	Barkham 2010	Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010 Nov;69 (11):1926-8.
	SPINE	Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2011 May;70 (5):799-804.
		Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2011 Oct 17.
		Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Sep;51(9):1687-96.
Infliksy mab	ASSERT	van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Oct;58(10):3063-70.

Lek	Oznaczenie	Publikacja
		Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Sep 15;59(9):1270-8.
		Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 May;54(5):1646-52.
		van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Feb;52(2):582-91.
		Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Aug 15;61(8):1032-6.
		Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Feb;68(2):175-82.
	Braun 2002	Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. <i>Lancet.</i> 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
		Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Aug;48(8):2224-33.
		Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sörensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2011 Sep;50(9):1690-9.
		Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Apr;48(4):1126-36.
	Marzo-Ortega 2005	Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Nov;64(11):1568-75.

## **24 Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

### **EMA**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji do spraw Leków, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cosentyx (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienia) przebiegające z zapaleniem nosa i gardła oraz nieżytem nosa. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego. Ze względu na fakt, że Cosentyx może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji, nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnymi, aktywnymi infekcjami np. takimi jak gruźlica [EMA].

### **URPL**

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

### **FDA/MedWatch**

Na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

### **Lareb**

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (stan na dzień 19.07.2016 r.) odnaleziono sześć raportów (zgłoszonych przez trzy kobiety i trzech mężczyzn) dotyczący działań niepożądanych pojawiających się podczas stosowania sekukinumabu.

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

- krwiak w miejscu podania: 1,
- infekcje i zarażenia pasożytnicze: 3,
- spadek liczby płytek krwi: 1,
- wzrost stężenia białka C-reaktywnego: 1,
- bezsenność: 1,
- duszność: 1 [Lareb].

### **Medicines & Healthcare products Regulatory Agency**

Na stronie internetowej MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

## **European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports**

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 403 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Cosentyx (do czerwca 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (131 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (111 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (107 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74 przypadki) [ADR Reports].

## **DrugLib**

Na stronie internetowej DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

## **25 Aneks 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane**

Randomizacja:

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji:

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Zaślepienie badaczy i pacjentów:

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Zaślepienie oceny efektów:

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Niekompletne dane zaadresowane:

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Selektywne raportowanie:

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ogólna jakość:

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu;
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny według schematu PICO .....	13
Tab. 2. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu .....	19
Tab. 3. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu .....	20
Tab. 4. Ocena jakości przeglądu systematycznego według skali AMSTAR* .....	20
Tab. 5. Wyniki przedstawione w badaniu wtórnym Blair 2016 – sekukinumab vs placebo (MEASURE 2) .....	23
Tab. 6. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia i wyłączenia w odnalezionych badaniach .....	40
Tab. 7. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące sekukinumabu i adalimumabu) .....	52
Tab. 8. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące etanerceptu) .....	55
Tab. 9. Charakterystyka początkowa pacjentów – podsumowanie (badania dotyczące golimumabu i infliksymabu) .....	58
Tab. 10. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące sekukinumabu i adalimumabu) .....	62
Tab. 11. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące etanerceptu) .....	63
Tab. 12. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące golimumabu i infliksymabu) .....	64
Tab. 13. Punkty końcowe we włączonych badaniach klinicznych .....	66
Tab. 14. Podsumowanie metodyki badań dotyczących sekukinumabu i adalimumabu .....	71
Tab. 15. Podsumowanie metodyki badań dotyczących etanerceptu .....	75
Tab. 16. Podsumowanie metodyki badań dotyczących golimumabu i infliksymabu .....	80
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane dla włączonych badań pierwotnych .....	87
Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane dla włączonych badań pierwotnych .....	92
Tab. 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo .....	101
Tab. 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	102
Tab. 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12./16. tygodniu – etanercept vs placebo .....	104
Tab. 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo .....	105
Tab. 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo .....	106
Tab. 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo .....	107

Tab. 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	108
Tab. 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	109
Tab. 27. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	110
Tab. 28. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	110
Tab. 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo .....	111
Tab. 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	112
Tab. 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	113
Tab. 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo....	113
Tab. 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo....	114
Tab. 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo .....	115
Tab. 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo .....	116
Tab. 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	117
Tab. 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	117
Tab. 38. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	118
Tab. 39. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	118
Tab. 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo .....	119
Tab. 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	120
Tab. 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	121
Tab. 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo .....	122
Tab. 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo .....	123
Tab. 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo .....	123
Tab. 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo .....	124
Tab. 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	125



Tab. 48. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	126
Tab. 49. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	126
Tab. 50. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo .....	127
Tab. 51. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	128
Tab. 52. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	129
Tab. 53. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo .....	129
Tab. 54. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – etanercept vs placebo .....	130
Tab. 55. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo .....	131
Tab. 56. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo .....	132
Tab. 57. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	133
Tab. 58. Odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	134
Tab. 59. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	134
Tab. 60. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	135
Tab. 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo .....	135
Tab. 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	136
Tab. 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	137
Tab. 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo .....	138
Tab. 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo .....	139
Tab. 66. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo .....	140
Tab. 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	141
Tab. 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo .....	141
Tab. 69. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	142

Tab. 70. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	143
Tab. 71. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo.....	143
Tab. 72. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	144
Tab. 73. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 14. tygodniu – golimumab vs placebo.....	144
Tab. 74. Odsetek pacjentów uzyskujących znaczną poprawę (spadek o co najmniej 2 punkty) w skali ASDAS (CRP) w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	145
Tab. 75. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania znacznej poprawy w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	145
Tab. 76. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania znacznej poprawy w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	146
Tab. 77. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu – sekukinumab vs placebo.....	146
Tab. 78. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	147
Tab. 79. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną zmianę (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	147
Tab. 80. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania klinicznie istotnej zmiany (spadek o przynajmniej 1,1 punktu) w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	148
Tab. 81. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie uzyskania klinicznie istotnej zmiany (spadek o przynajmniej 1,1 punktów) w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	148
Tab. 82. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	149
Tab. 83. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	149
Tab. 84. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	150
Tab. 85. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo.....	151
Tab. 86. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo.....	151
Tab. 87. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo.....	152
Tab. 88. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10./12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – inflixymab vs placebo.....	152
Tab. 89. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	153

Tab. 90. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	154
Tab. 91. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	154
Tab. 92. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	155
Tab. 93. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	156
Tab. 94. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 24./26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	156
Tab. 95. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS (CRP) w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	157
Tab. 96. Zmiana wyniku w skali BASFI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	157
Tab. 97. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	158
Tab. 98. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	159
Tab. 99. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	159
Tab. 100. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	160
Tab. 101. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	161
Tab. 102. Zmiana wyniku w skali BASFI w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	161
Tab. 103. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – infliksymab vs placebo .....	161
Tab. 104. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASFI w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	162
Tab. 105. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	162
Tab. 106. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	163
Tab. 107. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	164
Tab. 108. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	164
Tab. 109. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	165
Tab. 110. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimu mab vs placebo .....	166
Tab. 111. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali SF-36 PCS w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	166

Tab. 112. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	167
Tab. 113. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	167
Tab. 114. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	168
Tab. 115. Zmiana wyniku w skali ASQoL w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	168
Tab. 116. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASQoL w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	169
Tab. 117. Zmiana wyniku PTGA w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	169
Tab. 118. Zmiana wyniku PTGA w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	170
Tab. 119. Zmiana wyniku PTGA w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	171
Tab. 120. Zmiana wyniku PTGA w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo.....	171
Tab. 121. Zmiana wyniku PTGA w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo.....	172
Tab. 122. Zmiana wyniku PTGA w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo.....	172
Tab. 123. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku PTGA w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	173
Tab. 124. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	174
Tab. 125. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	174
Tab. 126. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	175
Tab. 127. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	176
Tab. 128. Zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	176
Tab. 129. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	177
Tab. 130. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – sekukinumab vs placebo.....	177
Tab. 131. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	179
Tab. 132. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo.....	179
Tab. 133. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	180

Tab. 134. Zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	180
Tab. 135. Zmiana wyniku PTGA w 26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo.....	180
Tab. 136. Porównanie pośrednie sekukinumabu (różnica średnich) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany oceny zapalenia kręgosłupa w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	181
Tab. 137. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu w populacji <i>naïve</i> – zestawienie binarnych punktów końcowych.....	182
Tab. 138. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) w populacji <i>naïve</i> – zestawienie ciągłych punktów końcowych.....	183
Tab. 139. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	184
Tab. 140. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	184
Tab. 141. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	185
Tab. 142. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	185
Tab. 143. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	185
Tab. 144. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS5/6 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	186
Tab. 145. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	186
Tab. 146. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS PR w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	186
Tab. 147. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	187
Tab. 148. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali SF-36 PCS w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	187
Tab. 149. Porównanie pośrednie (różnica średnich) sekukinumabu (populacja <i>naïve</i> ) z aktywnymi komparatorami w zakresie zmiany wyniku w skali ASQoL w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	188
Tab. 150. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu w populacji <i>IR</i> – zestawienie binarnych punktów końcowych .....	189
Tab. 151. Porównanie sekukinumabu z placebo w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) w populacji <i>IR</i> – zestawienie ciągłych punktów końcowych.....	190

Tab. 152. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	191
Tab. 153. Zdarzenia niepożądane ogółem (pojawiające się podczas leczenia) w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo.....	192
Tab. 154. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo .....	192
Tab. 155. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo.....	193
Tab. 156. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo.....	194
Tab. 157. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo.....	195
Tab. 158. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo .....	197
Tab. 159. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	198
Tab. 160. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	198
Tab. 161. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	199
Tab. 162. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo .....	199
Tab. 163. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo .....	200
Tab. 164. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo .....	200
Tab. 165. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo .....	201
Tab. 166. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo.....	202
Tab. 167. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo.....	202
Tab. 168. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo .....	203
Tab. 169. Poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	203
Tab. 170. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	203
Tab. 171. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	204
Tab. 172. Zgony w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	204
Tab. 173. Zgony w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo .....	205
Tab. 174. Zgony w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo .....	205
Tab. 175. Zgony w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo.....	205
Tab. 176. Zgony w ciągu 14/16 tygodni – golimumab vs placebo.....	206
Tab. 177. Zgony w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	207
Tab. 178. Zgony w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo.....	207
Tab. 179. Zgony w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo.....	208
Tab. 180. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zgonów w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	208
Tab. 181. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	209
Tab. 182. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo.....	209
Tab. 183. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo.....	211

---

Tab. 184. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo.....	212
Tab. 185. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo.....	213
Tab. 186. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo.....	213
Tab. 187. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo.....	214
Tab. 188. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo.....	214
Tab. 189. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	215
Tab. 190. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	215
Tab. 191. Infekcje lub infestacje w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	216
Tab. 192. Infekcje w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo.....	217
Tab. 193. Infekcje w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo.....	217
Tab. 194. Infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo.....	217
Tab. 195. Infekcje w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo.....	218
Tab. 196. Infekcje w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo.....	219
Tab. 197. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających infekcji w ciągu w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	220
Tab. 198. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie pacjentów doświadczających infekcji w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	220
Tab. 199. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	221
Tab. 200. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 10 tygodni – adalimumab vs placebo.....	221
Tab. 201. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo.....	222
Tab. 202. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo.....	223
Tab. 203. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo.....	223
Tab. 204. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo.....	224
Tab. 205. Zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo.....	225
Tab. 206. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z zakażeniem górnych dróg oddechowych w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	227

Tab. 207. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z zakażeniem górnych dróg oddechowych w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	227
Tab. 208. Zapalenie nosogardła w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	227
Tab. 209. Zapalenie nosogardła w ciągu 10 tygodni – adalimumab vs placebo .....	228
Tab. 210. Zapalenie nosogardła w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo .....	228
Tab. 211. Zapalenie nosogardła w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	229
Tab. 212. Zapalenie nosogardła w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	229
Tab. 213. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zapalenia nosogardła w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	230
Tab. 214. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie zapalenia nosogardła w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	230
Tab. 215. Ból głowy w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	231
Tab. 216. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo .....	231
Tab. 217. Ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	232
Tab. 218. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	233
Tab. 219. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	233
Tab. 220. Ból głowy w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	234
Tab. 221. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem głowy w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	234
Tab. 222. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem głowy w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	234
Tab. 223. Nudności w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	235
Tab. 224. Nudności w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	236
Tab. 225. Nudności w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	237
Tab. 226. Nudności w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	237
Tab. 227. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z nudnościami w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	238
Tab. 228. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z nudnościami w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	239
Tab. 229. Leukopenia w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	239
Tab. 230. Leukopenia w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	240
Tab. 231. Leukopenia w ciągu 12 tygodni – infliksymab vs placebo .....	240
Tab. 232. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie częstości występowania leukopenii w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	241
Tab. 233. Biegunka w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo .....	241
Tab. 234. Biegunka w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo .....	242
Tab. 235. Biegunka w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo .....	243
Tab. 236. Biegunka w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	243
Tab. 237. Biegunka w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	244



Tab. 238. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z biegunką w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	245
Tab. 239. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z biegunką w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	245
Tab. 240. Infekcja wirusowa w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	245
Tab. 241. Infekcja wirusowa w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	246
Tab. 242. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z infekcją wirusową w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	246
Tab. 243. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z infekcją wirusową w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	247
Tab. 244. Neutropenia 3. i 4. stopnia w ciągu 16 tygodni – sekukinu mab vs placebo .....	247
Tab. 245. Neutropenia w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	248
Tab. 246. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z neutropenią w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	248
Tab. 247. Choroba Crohna w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	249
Tab. 248. Choroba Crohna w ciągu 24 tygodni – etanercept vs placebo.....	249
Tab. 249. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z chorobą Crohna w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	250
Tab. 250. Ból w nadbrzuszu w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	250
Tab. 251. Ból w nadbrzuszu w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	251
Tab. 252. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w nadbrzuszu w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	251
Tab. 253. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w nadbrzuszu w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	251
Tab. 254. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 16 tygodni – sekukinumab vs placebo.....	252
Tab. 255. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo .....	253
Tab. 256. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo .....	254
Tab. 257. Ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 24 tygodni – infliksymab vs placebo .....	254
Tab. 258. Porównanie pośrednie (iloraz szans) sekukinu mabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w jamie ustnej, gardle i krtani w krótkim i długim horyzoncie czasowym.....	255
Tab. 259. Porównanie pośrednie (różnica ryzyka) sekukinumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z bólem w jamie ustnej, gardle i krtani w krótkim i długim horyzoncie czasowym .....	255
Tab. 260. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – badania pierwotne i wtórne dotyczące sekukinumabu, ostatnia aktualizacja: 28.09.2016 r. ....	267
Tab. 261. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 28.09.2016 r. ....	267

Tab. 262. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 28.09.2016 r. ....	267
Tab. 263. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 29.09.2016.....	273
Tab. 264. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrialsRegister.eu – data ostatniego przeszukania: 29.09.2016 .....	274
Tab. 265. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016.....	281
Tab. 266. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016.....	283
Tab. 267. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – badania pierwotne dotyczące komparatorów, data wyszukiwania: 26.09.2016.....	283

## Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań wtórnych dla sekukinumabu .....	18
Ryc. 2. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu .....	31
Ryc. 3. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów .....	37
Ryc. 4. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	102
Ryc. 5. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	103
Ryc. 6. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	104
Ryc. 7. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	105
Ryc. 8. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	106
Ryc. 9. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	106
Ryc. 10. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	107
Ryc. 11. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24./26. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	107
Ryc. 12. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	109
Ryc. 13. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10./12. tygodniu – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	109
Ryc. 14. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	112
Ryc. 15. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	112
Ryc. 16. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	114
Ryc. 17. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	114
Ryc. 18. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	115
Ryc. 19. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	115
Ryc. 20. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	116
Ryc. 21. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	116
Ryc. 22. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	120
Ryc. 23. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	120

Ryc. 24. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	122
Ryc. 25. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	122
Ryc. 26. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	124
Ryc. 27. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	124
Ryc. 28. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	125
Ryc. 29. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	125
Ryc. 30. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	128
Ryc. 31. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	128
Ryc. 32. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	130
Ryc. 33. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	130
Ryc. 34. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	131
Ryc. 35. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 14. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	131
Ryc. 36. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	132
Ryc. 37. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z częściową remisją ASAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	132
Ryc. 38. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	136
Ryc. 39. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	136
Ryc. 40. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	138
Ryc. 41. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	138
Ryc. 42. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	139
Ryc. 43. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14./16. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	139
Ryc. 44. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	140
Ryc. 45. Metaanaliza wyników: odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	141
Ryc. 46. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	150

Ryc. 47. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	151
Ryc. 48. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASDAI w 10./12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – infliksymab vs placebo .....	153
Ryc. 49. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	155
Ryc. 50. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 24./26. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo .....	156
Ryc. 51. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	158
Ryc. 52. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali BASFI w 12./16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	160
Ryc. 53. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo .....	163
Ryc. 54. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo .....	165
Ryc. 55. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – golimumab vs placebo .....	166
Ryc. 56. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku PTGA w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	170
Ryc. 57. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku PTGA w 12/16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – etanercept vs placebo .....	172
Ryc. 58. Metaanaliza wyników: zmiana wyniku w ocenie całkowitego bólu kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	175
Ryc. 59. Metaanaliza wyników: zmiana oceny zapalenia kręgosłupa w 12. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) – adalimumab vs placebo .....	179
Ryc. 60. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	193
Ryc. 61. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	194
Ryc. 62. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	195
Ryc. 63. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	195
Ryc. 64. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	196
Ryc. 65. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	196
Ryc. 66. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	197
Ryc. 67. Metaanaliza wyników: zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	197
Ryc. 68. Metaanaliza wyników: poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	201
Ryc. 69. Metaanaliza wyników: poważne zdarzenia niepożądane w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	201

Ryc. 70. Metaanaliza wyników: zgony w ciągu 14/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	206
Ryc. 71. Metaanaliza wyników: zgony ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	207
Ryc. 72. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	210
Ryc. 73. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	210
Ryc. 74. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni – adalimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	211
Ryc. 75. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	212
Ryc. 76. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 12/16 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	212
Ryc. 77. Metaanaliza wyników: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	215
Ryc. 78. Metaanaliza wyników: infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	218
Ryc. 79. Metaanaliza wyników: infekcje w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	218
Ryc. 80. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	222
Ryc. 81. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	222
Ryc. 82. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	224
Ryc. 83. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	224
Ryc. 84. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	225
Ryc. 85. Metaanaliza wyników: zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 24/30 tygodni – infliksymab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka .....	226
Ryc. 86. Metaanaliza wyników: ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	232
Ryc. 87. Metaanaliza wyników: ból głowy w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	232
Ryc. 88. Metaanaliza wyników: nudności w ciągu 12 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans .....	236
Ryc. 89. Metaanaliza wyników: nudności w ciągu 12 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	236
Ryc. 90. Metaanaliza wyników: biegunka w ciągu 12/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: iloraz szans.....	242
Ryc. 91. Metaanaliza wyników: biegunka w ciągu 12/16 tygodni – golimumab vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	243
Ryc. 92. Metaanaliza wyników: ból w jamie ustnej, gardle i krtani w ciągu 12 tygodni – etanercept vs placebo; miara efektu: różnica ryzyka.....	253



## Piśmiennictwo

- ADR Reports <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 01.06.2016].
- Altman 1998 Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AMSTAR [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 20.07.2016].
- AOTMiT 2009 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2. Warszawa, marzec 2016.
- APD 2016 Jakubiak-Lasocka J., Jakubczyk M., Rdzanek E., Niewada M. Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problem decyzyjnego. Warszawa 2016.
- Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- Cochrane Collaboration Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 2016.09.05.
- EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003729/human\\_med\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp: 01.06.2016].
- Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.
- Lareb <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?drug=COSENTYX%20%28SECUKINUMAB%29&formGroup=Injectie&atc=L04AC10&lang=en> [dostęp: 01.06.2016].
- Maksymowych 2016 Maksymowych W.P., Strand V., Baeten D., Nash P., Thom H., Cure S., Palaka E., Gandhi K., Richards H., Jugl S. Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison. Oral presentation at the European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology, 8-11 June 2016, London, UK.
- Maxwell 2015 Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468.