

Sekukinumab (Cosentyx[®]) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Autorzy



Wkład pracy

[Redacted] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[Redacted] wyszukiwanie, selekcja, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych;

[Redacted] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[Redacted] koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

www.novartis.com

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
2 Cel analizy	14
3 Metodyka	15
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych	18
3.6 Metody porównania pośredniego	19
4 Wyniki	21
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	21
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	22
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	24
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	24
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	28
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	30
4.2.1.4 Opis punktów końcowych	32
4.2.1.5 Opis populacji	36
4.3 Heterogeniczność badań	38
4.4 Analiza skuteczności.....	40
4.4.1 Skuteczność sekukinumabu w porównaniu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie)	40
4.4.1.1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40.....	40
4.4.1.2 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20.....	41
4.4.1.3 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6.....	42
4.4.1.4 Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS (ASAS PR)	42
4.4.1.5 Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50	43
4.4.1.6 Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS-CRP (ASDAS-CRP ID)	44
4.4.1.7 Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą wg ASDAS-CRP.....	45
4.4.1.8 Odsetek pacjentów ze znaczną poprawą wg ASDAS-CRP	45
4.4.1.9 Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI	46
4.4.1.10 Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.....	47
4.4.1.11 Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP.....	48
4.4.1.12 Zmiana średniego stężenia hs-CRP	48

4.4.1.13	Zmiana średniego wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych wg <i>Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring</i>	49
4.4.1.14	Zmiana średniego wyniku SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej.....	50
4.4.1.15	Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL	50
4.4.2	Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie)	51
4.4.2.1	Dychotomiczne punkty końcowe.....	51
4.4.2.2	Ciągłe punkty końcowe.....	52
4.5	Analiza bezpieczeństwa	53
4.5.1	Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie)	53
4.5.1.1	Bezpieczeństwo sekukinumabu podczas 20 tyg. obserwacji.	53
4.5.1.1.1	Poważne zdarzenia niepożądane.....	53
4.5.1.1.2	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.....	53
4.5.1.1.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	54
4.5.1.1.4	Pozostałe zdarzenia niepożądane	54
4.5.1.2	Bezpieczeństwo sekukinumabu podczas całego okresu obserwacji	55
4.5.2	Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie).....	56
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	57
5	Ograniczenia	61
6	Dyskusja.....	63
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	63
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	64
6.2.1	Skuteczność sekukinumabu w ogólnej populacji pacjentów.....	64
6.2.2	Bezpieczeństwo sekukinumabu	66
6.3	Wyniki innych analiz	67
7	Wnioski	68
8	Aneks	69
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych sekukinumabu	69
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych etanerceptu	71
8.3	Kryteria Cook'a	73
8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	74
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	75
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych sekukinumabu	76
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych sekukinumabu.....	76
8.8	Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej sekukinumabu	77
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych etanerceptu	77
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych etanerceptu	78
8.11	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	82
8.11.1	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>	82
8.11.2	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>	83

8.11.3	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>	83
8.11.4	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>	85
8.11.5	<i>Short Form-36 general health survey</i>	87
8.12	Przegląd systematyczny badań klinicznych etanerceptu	90
8.12.1	Metodyka.....	90
8.12.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	90
8.12.3	Metodologia badań etanerceptu włączonych do analizy	93
8.12.4	Wiarygodność badań zakwalifikowanych badań	95
8.12.5	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	97
8.12.6	Opis populacji	97
8.12.7	Opis punktów końcowych	100
8.12.8	Skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo	101
8.12.8.1	Dychotomiczne punkty końcowe.....	101
8.12.8.2	Ciągłe punkty końcowe.....	101
8.12.9	Bezpieczeństwo etanerceptu.....	103
8.13	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych sekukinumabu włączonych do analizy	104
8.14	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	107
	Spis rycin	108
	Spis tabel	109
	Bibliografia	112

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	chorobowo specyficzny kwestionariusz jakości życia chorych z zesztwniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>)
axSpA	osiowa spondyloartropatia (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HLA-B27	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>human leukocyte antigen B27</i>)
hsCRP	wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
L-17	Interleukina 17
IRR	częstość względna (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n.d.	nie dotyczy
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
nr-SpA	nieradiograficzna spondyloartropatia (ang. <i>axial spondyloarthritis</i>)
p	istotność statystyczna
PP	zgodnie z protokołem (ang. <i>per-protocol</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36 PCS	Summaryczna Komponenta Fizyczna kwestionariusza Short Form-36 (ang. <i>Short Form-36 Physical Component Summary</i>)
SpA	Spondyloartropatia (ang. <i>spondyloarthritis</i>)

TNFα	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Tło kliniczne

Spondyloartropatia (ang. *spondyloarthritis*, SpA) jest ogólnym terminem obejmującym przewlekłe choroby reumatyczne, które posiadają wspólne cechy kliniczne i powiązanie genetyczne z ludzkim antygenem leukocytarnym B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen B27*, HLA-B27). W zależności od dominujących objawów klinicznych, SpA można podzielić na osiową (ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA), i obwodową (ang. *peripheral spondyloarthritis*, pSpA). Spondyloartropatia osiowa dotyczy pacjentów z rozwiniętymi uszkodzeniami strukturalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych lub/i stawach kręgosłupa widocznych w obrazie radiograficznym (zesztywniające zapalenie stawów kręgowych, ZZSK) oraz pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak w ZZSK, ale bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym (nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa, nr-axSpA). U ok.10-40% pacjentów z nr-axSpA rozwinię się ZZSK w okresie 10 lat.

Głównym celem leczenia pacjentów ze spondyloartropatią jest poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów klinicznych (przewlekły ból, poranna sztywność), hamowanie zapaleń, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym stawów, zapobieganie kalectwu, przywrócenie funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody niefarmakologiczne i farmakologiczne.

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się z interleukiną-17A (IL-17A) i hamuje interakcję cytokiny z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek. W konsekwencji dochodzi do zahamowania uwalniania prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejszenia udziału IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego u pacjentów ze spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 1 randomizowane badanie sekukinumabu w porównaniu z placebo (PREVENT) oraz 1 randomizowane badanie etanerceptu w porównaniu z placebo (EMBARK) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA). W obu badaniach placebo służyło do zaślepienia badanego leku, a pacjenci w każdej z grup otrzymywali leczenie standardowe. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności sekukinumabu i etanerceptu w leczeniu izolowanej spondyloartropatii obwodowej.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Do obu badań włączono pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne spondyloartropatii osiowej wg ASAS (Rudwaleit 2009) przy jednoczesnym braku zmian radiograficznych, spełniających zmodyfiko-

wane nowojorskie kryteria dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). U chorych włączonych do obu badań występowały obiektywne objawy stanu zapalnego tj. podwyższony poziom białka C-reaktywnego i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego. Oba badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi m.in. w ośrodkach europejskich. Zarówno badanie sekukinumabu jak i etanerceptu charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W badaniu PREVENT porównano skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu ze standardową terapią/placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA (N=555). W trakcie badania pacjenci jednocześnie przyjmowali leczenie NLPZ, sulfasalazyną, metotreksatem i glikokortykosteroidami. Badanie zaprojektowano wg dwóch niezależnych, predefiniowanych, hierarchicznych planów statystycznych, wynikających z: 1) wymogów regulacyjnych w Unii Europejskiej i innych państw poza Stanami Zjednoczonymi (plan analizy A) oraz 2) wymogów regulacyjnych w Stanach Zjednoczonych (plan analizy B). Pacjentów randomizowano do trzech równoległych grup: 1) sekukinumabu podawanego podskórnie z początkowym dawkowaniem wysycającym 150 mg w 0., 1., 2. i 3. tyg. a następnie 150 mg co 4 tyg. (Q4W), począwszy od 4. tyg. (N=185); 2) sekukinumabu bez dawki wysycającej, podawanego 150 mg co 4 tyg. (Q4W) od początku badania (N=184) i 3) placebo (N=186). Schemat dawkowania sekukinumabu bez dawki wysycającej wynikał z rekomendacji FDA i nie jest zgodny z przedmiotem problemu decyzyjnego, ze względu na niespójność z zaaprobowanym dawkowaniem w UE (ChPL Cosentyx). **Tym samym do niniejszej analizy włączono wyłącznie dane z badania PREVENT, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego z dawkowaniem wysycającym z placebo (N=371).** W badaniu EMBARK porównano skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu 50 mg/tydz. (N=106) z placebo (N=109) w populacji pacjentów z nr-axSpA, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

W badaniu PREVENT pierwszym punktem końcowym było wystąpienie co najmniej 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS40) w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α w 16 tyg. badania. Wszystkie pozostałe punkty końcowe oceniane były w ogólnej populacji pacjentów w 16 tyg. i należały do nich: wystąpienie 40%-owej i 20% poprawy wg ASAS (odpowiednio ASAS40 i ASAS20), wystąpienie częściowej remisji wg ASAS (ASAS PR) oraz osiągnięcie co najmniej 20% poprawy w co najmniej 5 z 6 ocenianych domenach kryteriów odpowiedzi ASAS (ASAS 5/6). Ocenę aktywności choroby oceniano poprzez zmianę wskaźnika BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), wystąpienie co najmniej 50%-owej poprawy wskaźnika BASDAI (BASDAI50) oraz wystąpienie nieaktywnej choroby wg ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), wyznaczonego na podstawie wysoce czułego oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP, ang. *high-sensitivity C-reactive Protein*). Wpływ leczenia na sprawność fizyczną oceniano za pomocą wskaźnika BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza generycznego SF-36 (ang. *Short Form-36*) w Sumarycznej Komponente Fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz chorobowo specyficznego kwestionariusza ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*). W badaniu oceniano eksploracyjne punkty końcowe takie jak zmiana liczby punktów ASDAS oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę oraz znaczącą poprawę wg ASDAS.

Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przeprowadzono wyłącznie dla danych pochodzących z faz badań kontrolowanych placebo tj. z 16 tyg. z badania sekukinumabu względem danych z 12 tyg. z badania etanerceptu.

W ramach przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego oraz danych dotyczących skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność sekukinumabu w ogólnej populacji pacjentów

Porównanie skuteczności sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=371)

W badaniu PREVENT skuteczność sekukinumabu 150 mg Q4W z dawką wysycającą (N=186) porównano z placebo (N=185). Wykazano, że stosowanie sekukinumabu w porównaniu z placebo po 16 tyg. leczenia wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia (Tab. 1):

- 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi na leczenie ASAS zarówno w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α (RR=1,42 [95%CI: 1,06; 1,91], p=0,021) jak i w ogólnej populacji pacjentów (RR=1,43 [95%CI: 1,07; 1,91], p=0,016),
- 20%-owej poprawy wg kryteriów ASAS20 (RR=1,24 [95%CI: 1,02; 1,52], p=0,035), ASAS 5/6 (RR=1,69 [95%CI: 1,24; 2,31], p=0,001),
- częściowej remisji wg ASAS (RR=3,09 [95%CI: 1,71; 5,59], p<0,001),
- 50%-owej poprawy wskaźnika BASDAI (RR=1,78 [95%CI: 1,27; 2,49], p=0,001),
- nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP (RR=2,55 [95%CI: 1,45; 4,47], p=0,001),

Ponadto w 16. tyg. terapii wykazano, że leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem (Tab. 2):

- wskaźnika aktywności choroby BASDAI (MD=-0,89 [95%CI: -1,46; -0,32], p=0,002),
- wskaźnika aktywności choroby ASDAS, wyznaczonego na podstawie wysoce czułego oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) (MD=-0,55 [95%CI: -0,78; -0,32] p<0,001),
- wskaźnika sprawności fizycznej BASFI (MD=-0,74 [95%CI: -1,31; -0,17], p=0,011),
- średniego stężenia hsCRP (MD=-5,48 [95%CI: -9,81; -1,15] p=0,014 vs placebo),
- wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych wg skali *Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring* (MD=-1,29 [95%CI: -1,84; -0,74], p<0,001).

Wszystkie powyższe zmiany świadczą o zmniejszeniu aktywności choroby, poprawie sprawności fizycznej chorego oraz zmniejszeniu nasilenia stanu zapalnego.

Jednocześnie leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z poprawą jakości życia w 16. tyg. leczenia względem stanu wyjściowego, mierzonej za pomocą:

- generycznego kwestionariusza SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (MD=2,64 [95%CI: 0,70; 4,58], p=0,008),
- chorobowo-specyficznego kwestionariusza ASQoL (MD=-1,61 [95%CI: -2,76; -0,46], p=0,006).

Korzystny efekt leczenia sekukinumabem względem placebo utrzymywał się do 52 tyg. w większości ocenianych punktów końcowych. Istotną statystycznie przewagę sekukinumabu względem placebo odnotowano zarówno w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi ASAS40 (RR=1,78 [95%CI: 1,23; 2,56], p=0,002 w podgrupie nie leczonych wcześniej lekami anty-TNF α oraz RR=1,73 [95%CI: 1,21; 2,47] w ogólnej populacji) jak i wystąpienia 50%-owej poprawy BASDAI (RR=1,55 [95%CI: 1,08; 2,22], p=0,017). W grupie leczonych sekukinumabem w 52. tygodniu leczenia w porównaniu ze stanem początkowym obserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie: aktywności choroby mierzoną wskaźnikami BASDAI oraz ASDAS-CRP, sprawności fizycznej BASFI a także jakości życia. Zmiany wszystkich wymienionych indeksów i skal w 52. tyg. względem wartości początkowych były większe niż minimalne istotne klinicznie różnice dla poszczególnych skal w analizowanej populacji chorych. Ponadto w 52 tyg. leczenia sekukinumabem obserwowano dalsze obniżenie wartości hsCRP oraz objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowej.

Tab. 1. Podsumowanie porównania skuteczności sekukinumabu vs placebo, w ogólnej populacji pacjentów badania PREVENT - dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Sekukinumab vs placebo RR (95% CI) p-value N=371, ogólna populacja z badania PREVENT	
	16 tydz. leczenia	52 tydz. leczenia
odpowiedź ASAS40	1,43 (1,07; 1,91) p=0,016	1,73 (1,21; 2,47) p=0,003
odpowiedź ASAS20	1,24 (1,02; 1,52) p=0,035	nd
odpowiedź BASDAI50	1,78 (1,27; 2,49) p=0,001	1,55 (1,08; 2,22) p=0,017
odpowiedź ASAS 5/6	1,69 (1,24; 2,31) p=0,001	nd
częściowa remisja wg ASAS	3,09 (1,71; 5,59) p<0,001	nd
nieaktywna choroba wg ASDAS-CRP	2,55 (1,45; 4,47) p=0,001	1,53 (0,89; 2,64) p=0,121
klinicznie istotna poprawa wg ASDAS-CRP*	1,62 (1,25; 2,11) p<0,001	nd
znaczna poprawa wg ASDAS-CRP*	2,57 (1,55; 4,26) p<0,001	nd

* eksploracyjny punkt końcowy

Tab. 2. Podsumowanie porównania skuteczności sekukinumabu vs placebo, w ogólnej populacji pacjentów badania PREVENT - ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Sekukinumab vs placebo MD (95% CI) p-value N=371, ogólna populacja z badania PREVENT	
	16 tydz. leczenia	52 tydz. leczenia
zmiana oceny aktywności choroby wg BASDAI	-0,89 (-1,46; -0,32) p=0,002	nd
zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI	-0,74 (-1,31; -0,17) p=0,011	nd
zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP	-0,55 (-0,78; -0,32) p<0,001	nd
zmiana stężenia hsCRP [mg/L]	-5,48 (-9,81; -1,15) p=0,014	
zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych*	-1,29 (-1,84; -0,74) p<0,001	nd
zmiana wyniku SF-36 PCS	2,64 (0,70; 4,58) p=0,008	nd
zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL	-1,61 (-2,76; -0,46) p=0,006	nd

* eksploracyjny punkt końcowy

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie) (1 RCT sekukinumab vs placebo, N=371; 1 RCT etanercept vs placebo, N=215)

Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazała zbliżoną skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA.

Terapia sekukinumabem jak i etanerceptem wiązała się z podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS, BASDAI 50 oraz wystąpienia nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP podczas 12./16. tyg. leczenia. Sekukinumab w porównaniu z etanerceptem powodował podobną redukcję aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI oraz ASDAS-CRP a także poprawę sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI. Leczenie sekukinumabem i etanerceptem z podobną skutecznością powodowało obniżenie hsCRP. Pod względem jakości życia leczenie sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem nie różniło się istotnie statystycznie zarówno w zakresie średniej zmiany kwestionariusza generycznego SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej jak i kwestionariusza chorobowo specyficznego ASQoL.

Bezpieczeństwo sekukinumabu

Porównanie sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=371)

Podczas 20-tygodniowej obserwacji leczenie sekukinumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się z tendencją do istotnie większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR=1,18 [95%CI: 1,00; 1,40], p=0,051) oraz bólu głowy (RR=2,44 [95% CI: 1,04; 5,75], p=0,041).

Ze względu na 3-krrotnie większą ekspozycję na sekukinumab (286,1 osobolat) względem placebo (109,3 osobolat) w całym horyzoncie czasowym badania PREVENT, porównanie bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości względnej (ang. *Incidence Rate Ratio*, IRR).

Przy uwzględnieniu czasu ekspozycji na sekukinumab i placebo z całego okresu obserwacji, częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie sekukinumabu nie różniła się istotnie względem grupy placebo tj.:

- 7,0 na 100 osobolat w grupie sekukinumabu w porównaniu do 7,3 na 100 osobolat w grupie placebo dla SAE (IRR=0,96, [95% CI: 0,42; 2,18]),
- 212,7 na 100 osobolat w grupie sekukinumabu w porównaniu do 200,1 na 100 osobolat dla AE (IRR=1,06, [95% CI: 0,84; 1,34]).

Pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych takich jak zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka i ból głowy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo. Długoterminowa terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania poważnych infekcji, choroby zapalnej jelit, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zapalenia błony naczyniowej oka.

Porównanie sekukinumabu z etanerceptem (porównanie pośrednie) (1 RCT sekukinumab vs placebo, N=371; 1 RCT etanercept vs placebo, N=224)

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu i etanerceptu było możliwe do przeprowadzenia wyłącznie w zakresie następujących punktów końcowych: poważnych zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poważnych infekcji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ryzyku wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W ramach przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu nieradiograficznej spondyloartropatii.

Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że sekukinumab skutecznie zmniejszał nasilenie objawów i aktywności spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w trakcie 16 tyg. leczenia. W badaniu PREVENT wykazano, że leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi ASAS zarówno w populacji nie leczonych wcześniej anty-TNF α jak i w ogólnej populacji pacjentów. Stosowanie sekukinumabu wiązało się również z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ASAS20, ASAS 5/6 i częściowej remisji wg ASAS. W badaniu PREVENT zaobser-

wowano, że sekukinumab powodował istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wg BASDAI oraz ASDAS. Podczas terapii sekukinumabem następowało istotne obniżenie średniego poziomu CRP przy jednoczesnym zmniejszeniu objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych. Poprawa sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI oraz kwestionariuszem SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (ang. *SF-36 Physical Component Summary*), przekładała się na poprawę jakości życia ocenianą za pomocą chorobowo-specyficznego kwestionariusza ASQoL. Korzystny efekt terapeutyczny leczenia sekukinumabem względem placebo utrzymywał się do 52 tyg. leczenia w większości ocenianych punktów końcowych.

Analiza danych z badania PREVENT wykazała, że sekukinumab w porównaniu z placebo był lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Terapia sekukinumabem wiązała się z częściej występującym zakażeniem górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła), bólu głowy, zakażeniem dróg moczowych.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazywały na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA.

Sekukinumab jest alternatywą dla dotychczas stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii. Dawkowanie leku raz na miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest mniej obciążające dla pacjentów i umożliwia lepsze stosowanie się chorych do zalecanego dawkowania. Zwiększenie dostępności leków o nowym mechanizmie działania w leczeniu nieradiograficznej spondyloartropatii umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego u pacjentów ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS
Interwencja (I)	Sekukinumab w dawce 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - oba zarejestrowane pod kodem EAN: 5909991203832. W fazie indukcji podanie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięcznie dawki podtrzymujące.
Komparator (C)	Etanercept, placebo rozumiane jako optymalna standardowa terapia
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 5/6, • odsetek chorych z częściową remisją wg ASAS, • odsetek chorych z nieaktywną chorobą wg ASDAS, • odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, • zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, • zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, • zmiana stężenia białka C-reaktywnego, • zmiana oceny zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, • zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, • zmiana oceny jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL • zmiana oceny jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, • zakażenia i ciężkie zakażenia, • pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze stosowaniem interwencji).
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych sekukinumabu w leczeniu nieradiograficznej SpA.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w nr-axSpA.

- Medline (PubMed): do 29.10.2020,
- EMBASE (Embase.com): do 29.10.2020,
- Cochrane Library: do 29.10.2020.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sekukinumabu w populacji pacjentów nr-axSpA.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Sekukinumab dawkowany wg ChPL Cosentyx®	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	standardowa terapia/placebo Etanercept dawkowany wg ChPL Enbrel	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 5/6, • odsetek chorych z częściową remisją wg ASAS, • odsetek chorych z nieaktywną chorobą wg ASDAS, • odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, • zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, • zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, • zmiana stężenia białka C-reaktywnego, • zmiana oceny zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, • zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, • zapalenie przyczepów ścięgien i więzadeł, liczba obrzękniętych stawów, liczba tkliwych stawów • zmiana oceny jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL, • zmiana oceny jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, • zakażenia i ciężkie zakażenia, • pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze stosowaniem interwencji). 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> prace przeglądowe i pogładowe, opisy przypadków, badania kliniczne bez randomizacji
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp. 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (██████), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (██████), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, PP),

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 5).

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości i współczynniki istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku,

gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N - liczebność populacji.

W sytuacji, gdy w badaniu dla danego punktu końcowego dostępne były wyniki wyznaczone z wykorzystaniem różnych metod imputacji brakujących danych, dla uzyskania jak najwyższej jakości wyników, w pierwszej kolejności brano pod uwagę dane wyznaczone z wykorzystaniem metody MMRM (ang. *Mixed-Model Repeated Measures*), następnie metody LOCF (ang. *last observation carried forward*), a jeśli te nie były dostępne, ekstrahowano dane wyznaczone z wykorzystaniem metody OC (ang. *Observed Cases*).

Dane dotyczące częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata terapii przedstawiono w postaci częstości względnej, zwanej również wskaźnikiem częstości. Wskaźnik częstości zdarzeń (IRR, ang. *incidence rate ratio*) stanowi iloraz częstości zdarzeń (IR, ang. *incidence rate*) w grupie interwencji i w grupie komparatora wg wzoru (Cochrane Handbook, rozdział 9.4.8):

$$Incidence\ Rate\ ratio = \frac{E_E/T_E}{E_C/T_C}$$

gdzie E_E - całkowita liczba zdarzeń w grupie interwencji, T_E osobolata w grupie interwencji, E_C - całkowita liczba zdarzeń w grupie komparatora, T_C - osobolata w grupie komparatora

Wartość IRR wraz z 95% CI szacowano za pomocą programu RevMan przy użyciu metody wariancji odwrotnej (ang. *generic inverse-variance*) zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration (rozdział 9.4.8). Do obliczeń szacowano wartość błędu standardowego dla logarytmu naturalnego IRR, stosując następujący wzór:

$$SE(\ln(IR_{ratio})) = \sqrt{\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}}$$

gdzie: E_E - liczba zdarzeń w grupie interwencji, E_C - liczba zdarzeń w grupie komparatora.

Do analizy wyników wykorzystywano program oraz Microsoft Excel 2013.

3.6 Metody porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kon-

trą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio sekukinumab z etanerceptem.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego w populacji pacjentów z nieradiograficzną SpA nie odnaleziono przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia zestawiono w aneksie 8.5.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań sekukinumabu oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych sekukinumabu przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 29.10.2020 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w porównaniu z standardową terapią/placembo w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznej (nr-axSpA) opisane:

- w 1 artykule z czasopisma recenzowanego, który dotyczył analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z 52-tygodniowej obserwacji (badanie PREVENT, Deodhar 2020),
- na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov (badanie NCT02696031).

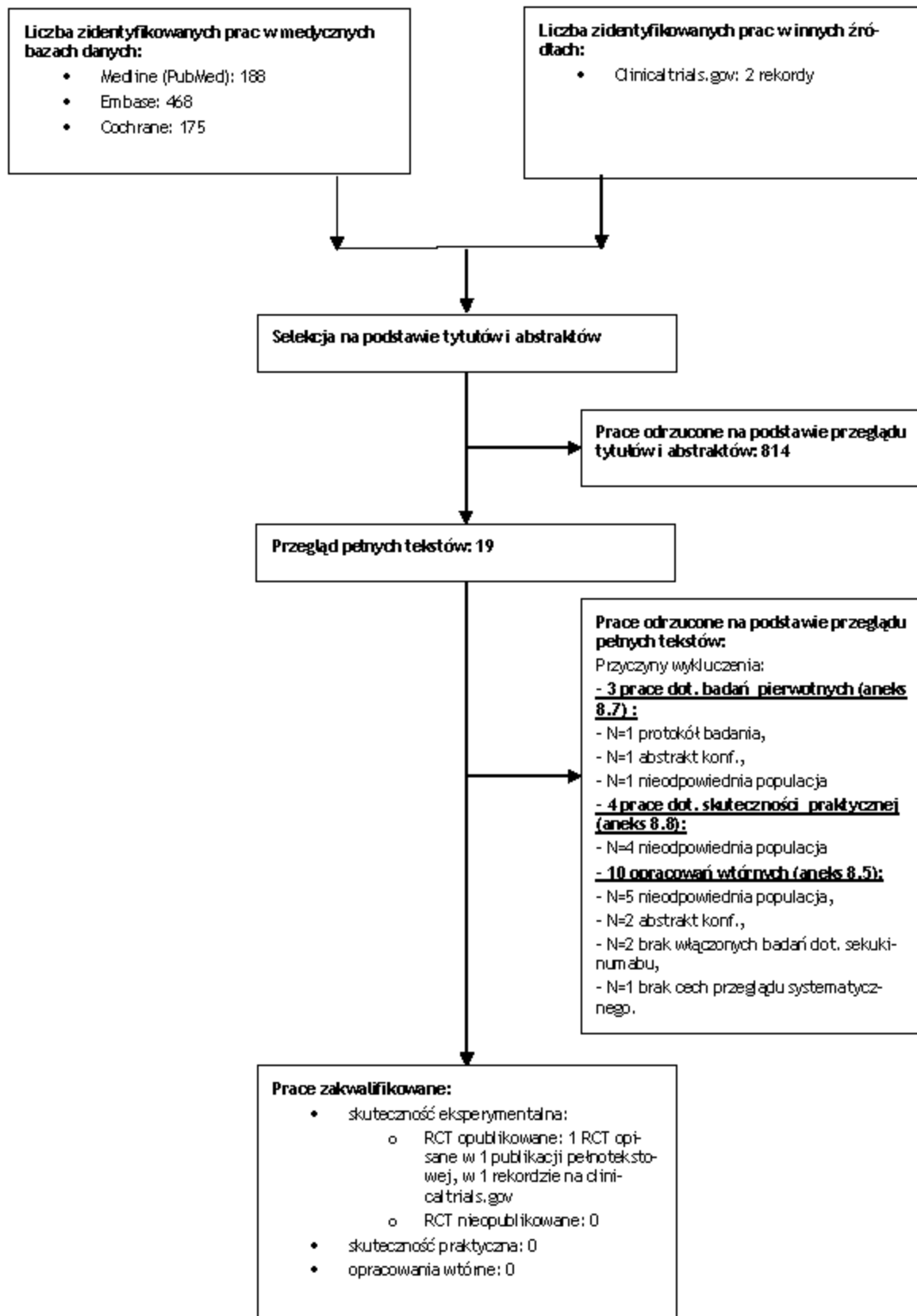
Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnej Deodhar 2020, a jeżeli istniała taka konieczność to dodatkowo uzupełniano wyniki pochodzące ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.

Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej sekukinumabu w leczeniu nieradiograficznej SpA.

Badanie pierwotne sekukinumabu zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.7.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, etanerceptu, przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu z placebo w populacji chorych z nieradiograficzną SpA (badanie EMBARK). Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla etanerceptu przedstawiono aneksie 8.12.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (PREVENT). W badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA (N=555). Placebo służyło do zaślepienia badanego leku, a pacjenci w obu grupach przyjmowali jednocześnie standardowe leczenie, sprecyzowane w protokole badania. Do badania włączano pacjentów, którzy spełniali kryteria diagnostyczne spondyloartropatii osiowej wg ASAS z 2009 roku (Rudwaleit 2009), bez zmian radiograficznych. Okres obserwacji podczas fazy podwójnie zaślepionej badania trwał 52 tyg., po którym badanie kontynuowano bez zaślepienia do 104 tyg. Po 104 tyg. pacjenci będą mogli kontynuować leczenie przez kolejne 2 lata w fazie przedłużonej. Dotychczas opublikowano dane dotyczące 52-tygodniowej fazy randomizowanej badania PREVENT (Deodhar 2020).

Badanie zaprojektowano wg dwóch niezależnych, predefiniowanych, hierarchicznych planów statystycznych, wynikających z wymogów regulacyjnych w:

- Unii Europejskiej i innych państw poza Stanami Zjednoczonymi (plan analizy A),
- Stanach Zjednoczonych (plan analizy B).

Pierwszą analizę częściową (ang. *interim analysis*) dla punktów końcowych ocenianych w 16 tyg. przeprowadzono gdy wszyscy pacjenci ukończyli 24. tydzień badania. Odrębny zespół przeprowadził analizę dla danych z 52. tyg. badania wg planu statystycznego B, dzięki czemu zachowano zaślepienie przez cały okres badania.

Do badania PREVENT pacjentów randomizowano do trzech równoległych grup:

- sekukinumabu podawanego podskórnym w dawce 150 mg z dawkowaniem wysycającym 150 mg w 0., 1., 2. i 3. a następnie co 4 tyg. (Q4W), począwszy od 4. tyg. (N=185),
- sekukinumabu bez dawki wysycającej, podawanego co 4 tyg. przez cały okres badania (Q4W) (N=184),
- placebo, rozumiane jako standardowa terapia (N=186).

Na terenie krajów Unii Europejskiej zalecane dawkowanie sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA wynosi 150 mg s.c., podawane początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w comiesięcznych dawkach podtrzymujących (ChPL Cosentyx). **Tym samym do niniejszej analizy włączono wyłącznie dane dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego z dawkowaniem wysycającym (N=185) z placebo (N=186) (tj. zgodnie z planem statystycznym A, wynikającym z wymogów regulacyjnych w UE).**

W momencie randomizacji pacjentów stratyfikowano według obiektywnych objawów zapalenia na podstawie ich statusu CRP i MRI, które oceniono podczas wizyty kwalifikacyjnej do badania.

Zmiana leczenia na sekukinumab bez zaślepienia lub leczenie standardowe było dozwolone po 20 tyg. badania, jeżeli wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie na podstawie oceny aktywności choroby w ocenie badacza i pacjenta. Standardowe leczenie stanowiło aktualnie dostępne leczenie, stosowane u pacjentów z nr-axSpA w danym regionie. Kryteria

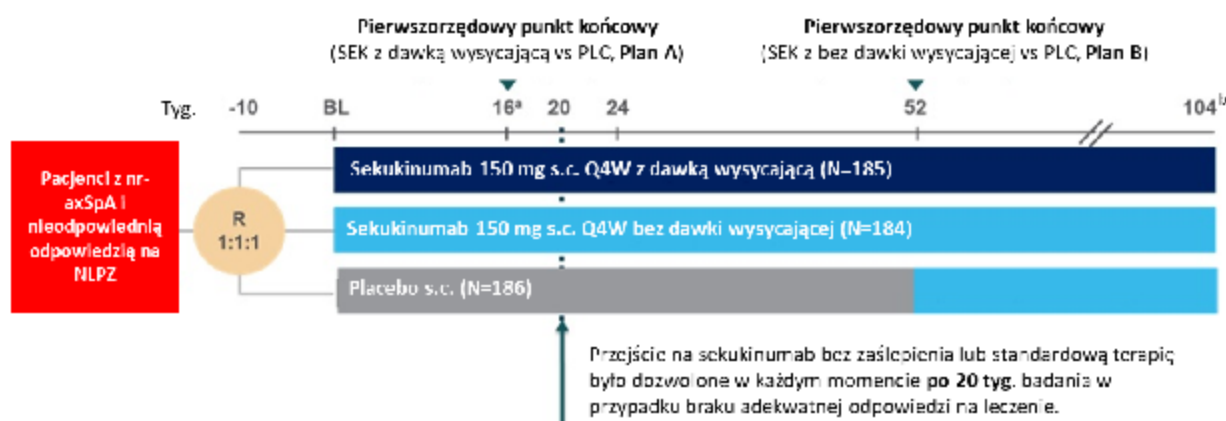
niewystarczającej odpowiedzi nie były zdefiniowane w badaniu. W przypadku zmiany leczenia przed 52. tyg., leczenie przypisane podczas randomizacji postawało zaślepienie aż do odblokowania bazy danych w 52 tyg. Począwszy od 52 tyg. następowała faza otwarta badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce 150 mg Q4W, z wyjątkiem tych którzy przeszli wcześniej na leczenie standardowe (porównaj Ryc. 2).

Odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie pomiędzy 20 a 52 tyg. badania wyniósł 51,9% (96/185) w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem z dawką wysycającą z czego 2 pacjentów przeszło na leczenie standardowe anty-TNF α , a pozostali pacjenci na sekukinumab 150 mg Q4W bez zaślepienia. W grupie placebo 64% (119/186) pacjentów przeszło na otwarte leczenie sekukinumabem po 20 tyg. leczenia.

W badaniu PREVENT analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) natomiast analizę bezpieczeństwa wg zmodyfikowanej analizy ITT tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi sekukinumabu względem placebo (*superiority*).

Szczegółową charakterystykę badania PREVENT przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Ryc. 2. Przebieg badania PREVENT, dotyczącego porównania sekukinumabu z placebo u pacjentów z nr-axSpA bez zmian radiograficznych (Deodhar 2020, zmodyfikowano).



* modyfikacja leczenia (NLPZ, kortykosteroidów lub LMPCh) w celu leczenia oznak/objawów nr-axSpA była dozwolona po 16 tyg. badania

^b po 104 tyg. wszyscy pacjenci, którzy ukończyli podstawową fazę badania, zgodnie z protokołem mogli kontynuować leczenie w fazie przedłużonej

BL - stan początkowy (ang. *baseline*)

SEK - sekukinumab

PLC - placebo

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA .

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
PREVENT	130 ośrodków (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Australia, Azja)	555	52 tyg. faza randomizowana, a następnie faza otwarta do 104 tyg. † otwarta faza przedłużona (ang. <i>extension phase</i>)	Chorzy z nr-axSpA wg kryteriów ASAS	sekukinumab z dawką wysycającą 150 mg w tyg. 0., 1., 2. i 3., a następnie co 4 tyg. począwszy od 4 tyg. (185) sekukinumab bez dawki wysycającej 150 mg co 4 tyg.* (184)	placebo w 0., 1., 2. i 3. tyg., a następnie co 4 tyg., począwszy od 4 tyg. (186)	sekukinumab 150 mg LD: 10 (5,4%) w 24 tyg.; 29 (15,7%) w 52 tyg. sekukinumab 150 mg NL: 7 (3,8%) w 24 tyg.; 19 (10,3%) w 52 tyg. placebo: 11 (5,4%) w 24 tyg.; 26 (14%) w 52 tyg. szczegółowe dane w tabeli Tab. 15	RCT, DB

† badanie jest w toku, do dnia przeprowadzenia przeglądu opublikowano dane z 52-tyg. fazy randomizowanej

* grupa nie włączona do analizy - schemat dawkowania wynikał z rekomendacji FDA i nie jest zgodny z przedmiotem problemu decyzyjnego ze względu na niespójność z zaaprobowanym dawkowaniem sekukinumabu w nr-SpA przez EMA (ChPL Cosentyx).

LD - z dawką wysycającą (ang. *load dose*)

NL - bez dawki wysycającej (ang. *no load*)

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA – cd.

Badanie	Po dtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
PREVENT	II A	opisane	tak	<i>superiority</i>	ITT mITT**	Novartis Pharma AG

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 5)

** ITT - analiza skuteczności, mITT - analiza bezpieczeństwa

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie PREVENT dotyczące stosowania sekukinumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA, było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją. Badanie PREVENT charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 50 i Tab. 51.

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania PREVENT, włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
PREVENT	Właściwa: randomizacja 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi	Poprawne: badanie podwójnie zaślepione w fazie randomizowanej. Randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepione. Pacjenci byli zaślepieni przez cały okres trwania badania, do czasu zanalizowania zebranych danych. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Opisane i właściwe: zarówno badacze jak i pacjenci byli zaślepieni przez cały okres trwania badania, do czasu przeanalizowania zebranych danych. W celu zachowania zaślepienia odrębne zespoły przeprowadziły ocenę skuteczności dla planu statystycznego A (z 16 tyg. leczenia) i planu B (z 52 tyg. leczenia).	Różnica w odsetku pacjentów utraczonych z obserwacji między grupami ≤ 10% w 24 tyg. jak i w 52 tyg. Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.*	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

* uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov dla badania NCT02696031 (PREVENT)

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
PREVENT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PREVENT zestawiono w Tab. 10.

Do badania PREVENT włączano pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, którzy spełniali kryteria oceny ASAS (ang. *Assessment in Ankylosing Spondylitis*) dla spondyloartropatii osiowej bez radiograficznych dowodów na występowanie zmian w stawach krzyżowo-biodrowych, charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Pacjenci włączani do badania musieli mieć wskaźnik nasilenia aktywności choroby BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , w tym wskaźnik ogólnego nasilenia bólu szyi, pleców, biodra (pytanie 2. wg BASDAI) ≥ 4 , oraz całkowite nasilenie bólu pleców we wzrokowej skali analogowej (VAS) ≥ 40 (w skali 0-100 mm), pomimo trwającego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Do badania włączano pacjentów nie leczonych wcześniej lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anty-TNF α . Jednocześnie u pacjentów musiał być podwyższony poziom białka C-reaktywnego w oznaczeniu wysocze czułym (ang. *high-sensitivity C-reactive Protein*, hsCRP) tj. > 5 mg/L i (lub) zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI wg ASAS. W trakcie badania pacjenci mogli nadal otrzymywać następujące leki w stałej dawce: sulfasalazynę (≤ 3 g/dobę), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), kortykosteroidy (prednizon ≤ 10 mg/dobę lub odpowiednik) oraz NLPZ.

Do badania nie włączano pacjentów m.in. z radiograficznymi dowodami zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK oraz z trwającymi stanami zapalnymi innymi niż axSpA (czynna choroba zapalna jelit, aktywne zapalenie błony naczyniowej oka).

Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PREVENT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PREVENT	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat spełniający kryteria ASAS dla axSpA: <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból pleców przez co najmniej 6 mies., • początek choroby w wieku < 45 lat i • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI z ≥ 1 cechą SpA lub • potwierdzona obecność ludzkiego antygeny leukocytarnego B27 (HLA-B27) z ≥ 2 cechami spondyloartropatii, - obiektywne objawy stanu zapalnego (występowanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI i/lub stężenie hsCRP powyżej górnej granicy normy tj. > 5 mg/l), - aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 (0-10 cm), - ból kręgosłupa mierzony skalą BASDAI pyt. 2 ≥ 4 (0-10 cm), - ogólny ból pleców mierzony skalą VAS ≥ 40 (0-100 mm), 	<ul style="list-style-type: none"> - radiograficzne dowody na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, spełniających zmodyfikowane nowojorskie kryteria dla ZZSK (modNY, ang. <i>modified New York criteria</i>), - aktywne trwające stany zapalne inne niż axSpA, w tym czynna choroba zapalna jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka, - aktywna infekcja ogólnoustrojowa w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, - trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub dowody zakażenia gruźlicą, - infekcja HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, - choroba limfoproliferacyjna lub jakiegokolwiek znany nowotwór złośliwy lub nowotwór jakiegokolwiek układu narządów w ciągu ostatnich 5 lat, - schorzenia (np. metaboliczne, hematologiczne, nerkowe i in.), które w opinii badacza osłabiają odporność pa-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci wcześniej nie leczeni biologicznie lub niewystraszająca odpowiedź na nie więcej niż jeden lek anty-TNFα, - pacjenci, którzy byli leczeni anty-TNF (nie więcej niż jednym) mieli niewystarczającą odpowiedź na aktualne lub wcześniejsze leczenie w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 3 mies. przed randomizacją lub mieli nietolerancję na co najmniej jeden lek anty-TNFα, - leczeni wcześniej lekami anty-TNFα mogli być włączani do badania po odpowiednim czasie wyptukiwania leków przed randomizacją: 4 tyg. dla etanerceptu, 8 tyg. dla infiksymbu, 10 tyg. dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu pegol, - pacjenci musieli przyjmować co najmniej 2 różne NLPZ w najwyższej zalecanej dawce przez łącznie co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi lub przez < 4 tyg., jeśli leczenie musiało zostać wycofane z powodu nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań, - pacjenci, którzy regularnie przyjmowali NLPZ w ramach terapii axSpA, musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją, - pacjenci przyjmujący metotreksat (≤ 25 mg/tydzień) lub sulfasalazynę (≤ 3 g/dobę) mogli kontynuować leczenie i musieli przyjmować je przez co najmniej 3 miesiące i musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją, - pacjenci, którzy otrzymywali leki modyfikujące przebieg choroby inne niż metotreksat lub sulfasalazynę, musieli odstawić je 4 tygodnie przed randomizacją, z wyjątkiem leflunomidu, który należało odstawić na 8 tygodni przed randomizacją, chyba że wykonano wymywanie cholestyraminą, - pacjenci przyjmujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy musieli przyjmować stałą dawkę ≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - cjenca i/lub narażają pacjenta na niedopuszczalne ryzyko udziału w terapii immunomodulującej, - RTG lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej potwierdzający trwający proces zakaźny lub złośliwy, uzyskany w ciągu 3 mies. od badania przesiewowego, - poważne problemy zdrowotne lub choroby, w tym między innymi: niekontrolowane nadciśnienie ($\geq 160 / 95$ mmHg), zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg <i>New York Heart Association</i>), niekontrolowana cukrzyca lub bardzo zły stan funkcjonalny, - klinicznie znaczące choroby wątroby lub uszkodzenie wątroby, uraz nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek lub brak jednej nerki w wywiadzie, - przyjmowanie leków przeciwbólowych o silnym działaniu (np. metadon, hydromorfon, morfina), - wcześniejsza ekspozycja na sekukinumab lub inny lek biologiczny bezpośrednio ukierunkowany na receptor IL-17 lub IL-17, - użycie jakiegokolwiek badanego leku w ciągu 4 tygodni od randomizacji lub 5-ciu okresów półtrwania badanego leku, w zależności od tego, który z nich był dłuższy, - nadwrażliwość na badany lek w wywiadzie lub jego substancje pomocnicze lub leki z podobnych klas chemicznych, - jakkolwiek wstrzyknięcie dostawowe w ciągu 4 tyg. przed randomizacją, - jakkolwiek domięśniowy zastrzyk kortykosteroidu w ciągu 2 tyg. przed randomizacją, - pacjenci uprzednio leczeni biologicznymi środkami immunomodulującymi, z wyjątkiem tych, których celem jest TNF-alfa, - brak możliwości przeprowadzenia badania MRI i in.

4.2.1.4 Opis punktów końcowych

W badaniu PREVENT pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie co najmniej 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS40) w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α w 16 tyg. badania. Wszystkie pozostałe punkty końcowe oceniane były w ogólnej populacji pacjentów w 16 tyg. leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: wystąpienie 40% i 20%-owej poprawy wg ASAS (odpowiednio ASAS40 i ASAS20), wystąpienie częściowej remisji wg ASAS (ASAS PR) oraz osiągnięcie co najmniej 20% poprawy w co najmniej 5 z 6 ocenianych domenach (ASAS 5/6). Ocenę aktywności choroby oceniano poprzez zmianę wskaźnika BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) oraz wystąpienie co najmniej 50%-owej poprawy wskaźnika BASDAI (BASDAI50). Wpływ leczenia na aktywność fizyczną oceniano za pomocą wskaźnika BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Podczas badania PREVENT jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza generycznego SF-36 (*Short Form-36*), w Sumarycznej Komponente Fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz chorobowo specyficznego kwestionariusza ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*). W badaniu oceniano eksploracyjne punkty końcowe takie jak zmiana liczby punktów wskaźnika ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) wyznaczonego na podstawie wysocy czulego oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP, ang. *high-sensitivity C-reactive Protein*) oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wg ASDAS oraz znaczącą poprawę wg ASDAS.

W ramach planu statystycznego B, zaprojektowanego do oceny skuteczności sekukinumabu względem placebo i rejestracji produktu poza Unią Europejską, pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie odpowiedzi ASAS40 w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α w 52 tyg. leczenia. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe oceniano w 16 i/lub 52 tyg. leczenia. Dane z 52 tyg. obserwacji badania PREVENT włączono do analizy w celu przedstawienia dostępnych danych o długoterminowej skuteczności sekukinumabu. **Pamiętać należy, że badanie PREVENT zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności sekukinumabu w 16. tyg. na potrzeby rejestracji produktu Cosentyx® przez EMA.** Skuteczność leczenia sekukinumabem w 52 tyg. stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy na potrzeby rejestracji leku do stosowania w nr-axSpA na terenie Stanów Zjednoczonych (Deodhar 2020, EMA 2020).

Szczegółowy spis punktów końcowych ocenianych w badaniu PREVENT przedstawiono w Tab. 11. Definicje poszczególnych punktów końcowych zestawiono w Tab. 12 a opis poszczególnych skal, stosowanych w badaniu opisano w Tab. 13.

Tab. 11. Punkty końcowe ocenianie w badaniu PREVENT, dotyczącym porównania sekukinumabu z placebo w populacji nr-axSpA.

Bada- nie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
PREVENT (plan staty- styczny A)	- odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF, którzy osiągnęli co najmniej 40%-ową poprawę wg ASAS (ASAS40) w 16 tyg.	- odsetek pacjentów z ogólnej populacji badania, którzy osiągnęli co najmniej 40%-ową poprawę wg ASAS (ASAS40) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20% poprawę w 5 na 6 domen ASAS (ASAS 5/6) w	- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wg ASDAS (ASDAS CII) w 16 tyg., - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znaczącą poprawę wg ASDAS (ASDAS MI) w 16 tyg.,

Bada- nie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploacyjne punkty końcowe
		16 tyg. - zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skalach BASDAI oraz BASFI w 16 tyg. badania - zmiana w stosunku do wartości początkowej wartości hsCRP w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% poprawę w skali BASDAI (BASDAI50) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20%-ową poprawę wg ASAS (ASAS20) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję wg ASAS (ASAS PR) w 16 tyg., - odsetek pacjentów, u których wystąpiła nieaktywna choroba wg ASDAS (ASDAS ID) w 52 tyg.,* - zmiana obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych w stosunku do wartości początkowej wg punktacji <i>Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring</i> w obrazie MRI w 16 tyg. badania, - jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (PCS) oraz kwestionariuszem ASQoL w 16 tyg.	- zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku ASDAS-CRP.

* punkt końcowy oceniany w ramach planu statystycznego B, odnoszącego się do rejestracji produktu leczniczego Cosentyx[®] na terenie Stanów Zjednoczonych.

Tab. 12. Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych sekukinumabu u pacjentów z nr-axSpA.

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź ASAS20	Poprawa o co najmniej 20% i o co najmniej 1 jednostkę w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia nie większego niż 20% i o 1 jednostkę w skali 0-10 dla pozostałej domeny.
Odpowiedź ASAS40	Poprawa o co najmniej 40% i o co najmniej 2 jednostki w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia w pozostałej domenie.
Odpowiedź ASAS5/6	Co najmniej 20% poprawa w co najmniej 5 z 6 domen: 4 domen zgodne z kryteriami odpowiedzi wg ASAS oraz 2 dodatkowych domen: ruchomość kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa) i stężenie hsCRP (Sieper 2009).
Częściowa remisja wg ASAS (ang. <i>partial remission</i> , ASAS PR)	Wyniki dla każdej domeny kryteriów odpowiedzi ASAS ≤ 2 jednostki w skali 0-10 we wszystkich 4 domenach.
Odpowiedź BASDAI 50	Redukcja średniego wyniku BASDAI o $\geq 50\%$.
Choroba nieaktywna wg ASDAS-CRP (ang.	Oznacza nieaktywną postać choroby wg skali ASDAS, gdzie liczba punktów $< 1,3$.

Punkt końcowy	Definicja
<i>inactive disease, ASDAS ID)</i>	
Znaczna poprawa wg ASDAS-CRP (ang. <i>major improvement, ASDAS MI</i>)	Oznacza znaczną poprawę wg skali ASDAS, gdzie redukcja liczby punktów $\geq 2,0$.
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS-CRP (ang. <i>clinically important improvement, ASDAS CII</i>)	Oznacza klinicznie istotną poprawę wg skali ASDAS, gdzie redukcja liczby punktów $\geq 1,1$.

Tab. 13. Skale stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniu PREVENT.

Skala/kwestionariusz	Opis
Kryteria odpowiedzi ASAS (<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>)	Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują następujące domeny (Sieper 2009): <ul style="list-style-type: none"> - ocena bólu pleców przez pacjenta, wyrażony jako ogólny ból pleców lub nocny ból pleców (w skali VAS), - globalna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS), - niepełnosprawność funkcjonalna - złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI, - stan zapalny kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI)
BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)	BASDAI dotyczy oceny aktywności choroby. Wskaźnik przyjmuje wartość od 0-10, obliczany na podstawie 6 pytań ocenianych w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 cm. Wskaźnik stanowi średnią wartość wyników z wszystkich 6 pytań dotyczących (Garrett 1994, Zochling 2011): <ul style="list-style-type: none"> - ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, - ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, - ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, - ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub udk jakiegokolwiek regionu ciała, - ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, - czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min). <p>Im niższy średni wynik, tym niższa aktywność choroby.</p> <p>Zestaw pytań wchodzących w skład wskaźnika BASDAI umieszczono w aneksie 8.11.1.</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica to 10 mm w przypadku oceny z użyciem skali VAS lub 22,5% względem stanu początkowego (Pavy 2005).</p>
BASFI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>)	BASFI dotyczy oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej). Jest średnią wartością obliczaną na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonania poszczególnych czynności. Każde z zadań oceniane jest w oparciu o skalę VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności. <p>Osiem pytań dotyczy czynności związanych z funkcjonowaniem pacjentów (schylanie się, sięganie, zmiana pozycji, stanie, obracanie, wchodzenie po schodach) oraz 2 zadania dotyczą zdolności pacjentów do radzenia sobie w życiu codziennym (Zochling 2011). Zestaw pytań wskaźnika BASFI umieszczono w aneksie 8.11.3.</p> <p>Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego.</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica to 7 mm w lub 17,5% wyniku wyjściowego (Pavy 2005).</p>
ASDAS (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>)	Wskaźnik ASDAS ocenia aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiograficznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie) na podstawie punktacji uzyskanej z czterech domen ocenianych przez pacjenta oraz obiektywnej oceny stanu zapalnego. Domeny oceniane są w skali VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności i dotyczą (Lucas 2009, Zochling 2011): <ul style="list-style-type: none"> - ogólnego bólu pleców (BASDAI pytanie 2.), - ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego, - bólu i/ lub obrzęku stawów obwodowych (BASDAI pytanie 3.),

Skala/kwestionariusz	Opis
	<p>- czasu trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6.), - markera stanu zapalnego: szybkości sedimentacji erytrocytów (OB) lub białka C-reaktywnego (CRP).</p> <p>Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego.</p> <p>Trzy punkty odcięcia średniego wskaźnika ASDAS definiują poziom aktywności choroby (Machado 2011, Machado 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 1,3 choroba nieaktywna, - 1,3 - 2,0 niska aktywność, - 2,1 - 3,5 umiarkowana aktywność, - > 3,5 bardzo wysoka aktywność. <p>ASDAS z CRP jest preferowaną wersją, natomiast wariant z OB stanowi wersję alternatywną (Zochling 2011, ASAS).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica i znaczna poprawa (ang. <i>major improvement</i>) to odpowiednio co najmniej 1,1 i 2 punkty względem stanu początkowego (Machado 2011).</p> <p>ASDAS dostępny jest w formie internetowego kalkulatora m.in. w języku polskim (aneks 8.11.1) oraz na stronie ASAS International Society (ASAS). Wskaźnik ASDAS można również obliczyć wg wzoru opisanego w aneksie 8.11.1.</p>
<p>ASQoL (<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>)</p>	<p>Celem kwestionariusza ASQoL jest ocena wpływu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa na jakość życia związaną ze zdrowiem w ocenie pacjenta. Kwestionariusz ASQoL składa się z 18 stwierdzeń dotyczących wpływu choroby na sen, nastrój, motywację, radzenie sobie w czynnościach dnia codziennego, niezależność, relacje i życie społeczne. Pacjenci udzielają odpowiedzi tak/ nie punktowanej odpowiednio 1/0. Zakres punktów od 0 (najlepsza jakość życia) do 18 (najgorsza jakość życia) (Doward 2003, Zochling 2011). Kwestionariusz został zwalidowany w populacji chorych z axSpA (Jenks 2010).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>minimal clinically important difference, MCID</i>) wynosi 1,8 punktu w skali 18-punktowej. Akceptowalny przez pacjenta poziom objawów choroby obliczono na 8,0 punktów (EULAR OVAL).</p> <p>Kwestionariusz ASQoL w angielskiej wersji językowej umieszczono w aneksie 8.11.4.</p>
<p>SF-36 (<i>Short form-36 general health survey</i>)</p>	<p>SF-36 to kwestionariusz generyczny, składający się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń dotyczących 8 skal tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwość bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Kategorie te połączone są w dwa wymiary: fizyczną (ang. <i>Physical Component Summary, PCS</i>) i psychiczną (ang. <i>Mental Component Summary, MCS</i>).</p> <p>Wartość MCID w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dla poszczególnych skal SF-36 oszacowano na od 5 do 10 punktów (w skali 100-punktowej), a dla komponentów PCS i MCS od 2,5 do 5 punktów (Kosinski 2000). W populacji pacjentów z nr-axSpA MCID oszacowano na 3,2 punkty dla domeny MCS, 4,4 dla domeny komponenty PCS (van Tubergen 2015). W badaniach dotyczących populacji z ZZSK zwykle przyjmowana jest wartość MCID ≥ 3 punkty dla obu domen (Davis 2007, van der Heijde 2009).</p> <p>Polską wersję kwestionariusza SF-36 umieszczono w aneksie 8.11.5.</p>
<p>Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring</p>	<p>Ocena obrzęku stawów krzyżowo-biodrowego na podstawie MRI w skali 0-24, według <i>Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring system</i>. Im niższy średni wynik, tym mniejszy obrzęk w stawie.</p>

4.2.1.5 Opis populacji

W Tab. 14 przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania PREVENT.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania PREVENT wyniósł 39 lat, a około 55% populacji stanowiły kobiety. Średni czas trwania objawów choroby wyniósł około 8,6 lat, podczas gdy średni czas od diagnozy choroby 2,9 lat. Odsetek pacjentów z podwyższonym hsCRP wyniósł 56%. Zmiany zapalne w obrazie MRI stwierdzono u około 73% chorych.

Wyjściowa wartość wskaźników aktywności choroby BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) i ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) z CRP jako markerem stanu zapalnego (ASDAS-CRP) wśród uczestników badania była na poziomie odpowiednio około 7,0 i 3,6 w skali 0-10. Średni poziom sprawności fizycznej ocenianej wg BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) wśród pacjentów włączonych do badania PREVENT był na poziomie około 6,0 w skali 0-10. Pacjenci doświadczaali bólu pleców oraz nocnego bólu pleców w skali VAS 0-100 mm na poziomie odpowiednio około 72 i 70.

Odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej lekami anty-TNF α wyniósł ok. 90%. Odsetek pacjentów leczonych w trakcie badania NLPZ, sulfasalazyną, metotreksatem i glikokortykosteroidami był na poziomie odpowiednio - około 84%, 16%, 11% i 8%.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie przed 24. tyg. badania PREVENT w grupie odpowiednio sekukinumabu i placebo wyniósł odpowiednio 5% i 6%. Najczęściej pacjenci przerywali leczenie z powodu wycofania udziału w badaniu (2% w grupie sekukinumabu i 3% w grupie placebo). Przed 52 tyg. leczenie przerwało odpowiednio 16% i 14% głównie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz brak skuteczności leczenia (Tab. 15).

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania PREVENT.

Grupa badana (N)	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, n (%)	Czas trwania objawów choroby, lata (SD)	Czas od diagnozy choroby, lata (SD)	Obecność antygenu HLA-27, n (%)	BASDAI (skala 0-10) średnia liczba pkt. (SD)	BASFI (skala 0-10) średnia liczba pkt. (SD)	ASDAS-CRP (skala 0-10) średnia liczba pkt. (SD)	Ból pleców (VAS 0-100 mm), średnia (SD)	Nocny ból pleców (VAS 0-100 mm), średnia (SD)	Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie, n (%)
SEC 150 mg z dawką wysycającą (185)	39,1 (11,5)	80 (43,2)	8,72	2,75 (4,63)	136 (73,5)	7,08 (1,3)	6,24 (2,04)	3,70 (0,9)	73,3 (13,02)	70,90 (17,42)	21 (11,4)
placebo (186)	39,3 (11,5)	91 (48,9)	8,39	2,96 (5,01)	129 (69,4)	6,76 (1,24)	5,89 (1,90)	3,49 (0,8)	70,90 (12,52)	70,10 (14,72)	18 (9,7)

Cd. Tab. 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania PREVENT.

Grupa badana (N)	hsCRP (mg/dl), średnia (SD)	Podwyższone hsCRP†	Zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w badaniu MRI,* n (%)	Brak wcześniejszego leczenia anty-TNFα, n (%)	Leki stosowane jednocześnie podczas badania			
					Glikokortykosteroidy, n (%)	Metotreksat, n (%)	Sulfasalazyna, n (%)	NLPZ, n (%)
SEC 150 mg z dawką wysycającą (185)	13,17 (27,21)	104 (56,2)	132 (71,4)	164 (88,6)	14 (7,6)	17 (9,2)	29 (15,7)	154 (83,2)
placebo (186)	10,76 (21,34)	105 (56,5)	139 (74,7)	171 (91,9)	17 (9,1)	23 (12,4)	29 (15,6)	156 (83,9)

† hsCRP > 5 mg/L

* w momencie włączenia do badania lub w wywiadzie

Tab. 15. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu PREVENT.

Parametr	Sekukinumab z dawką wysycającą (N=185)	Placebo (N=186)
Przerwanie leczenia przed 24 tyg.*, n (%)	10 (5%)	11 (6%)
Zdarzenie niepożądane	2 (1%)	2 (1%)
Brak skuteczności leczenia	2 (1%)	2 (1%)
Utrata z obserwacji	0 (0%)	1 (1%)
Decyzja badacza	1 (1%)	1 (1%)
Odstępstwo od protokołu	1 (1%)	0 (0%)
Wycofanie zgody	4 (2%)	5 (3%)
Przerwanie leczenia przed 52 tyg., n (%)	29 (16%)	26 (14%)
Zdarzenie niepożądane	4 (2%)	3 (2%)
Brak skuteczności leczenia	10 (5%)	11 (6%)
Utrata z obserwacji	1 (1%)	1 (1%)
Decyzja badacza	1 (1%)	2 (1%)
Ciąża	0 (0%)	0 (0%)
Odstępstwo od protokołu	1 (1%)	0 (0%)
Wycofanie zgody	12 (6%)	9 (5%)

* uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na clinicaltrials.gov. NCT02696031 (PREVENT)

4.3 Heterogeniczność badań

Do analizy włączono jedno badanie dotyczące porównania sekukinumabu z placebo (PREVENT) oraz jedno badanie dotyczące etanerceptu w porównaniu z placebo (EMBARC) (charakterystykę badania EMBARK szczegółowo omówiono w aneksie 8.12). Każde z badań dotyczyło populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową, bez zmian radiograficznych. Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Do obu badań kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria rozpoznania spondyloartropatii osiowej wg ASAS 2009 (Rudwaleit 2009), u których jednocześnie nie stwierdzano zmian radiograficznych, spełniających zmodyfikowane nowojorskie kryteria dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Badania różniły się różnym czasem trwania randomizowanych, podwójnie zaślepionych faz. W badaniu sekukinumabu PREVENT okres obserwacji fazy podwójnie zaślepionej trwał 52 tyg., natomiast w badaniu etanerceptu EMBARK - 12 tyg. W badaniu PREVENT po 20 tyg. leczenia pacjenci mogli przejść na otwarte leczenie sekukinumabem lub standardową terapię, jeżeli w ocenie badacza i pacjenta wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na leczenie. Odsłepienie przypisanego leczenia następowało dopiero po 52 tyg. badania. Natomiast w badaniu EMBARK po 12 tyg. wszyscy pacjenci z grupy placebo przeszli na leczenie aktywne. W badaniu PREVENT ocenę skuteczności sekukinumabu przeprowadzono w 16 tyg., natomiast ocenę skuteczności etanerceptu w 12 tyg. badania EMBARK. Czas oceny skuteczności leczenia w poszczególnych badaniach odpowiada długości leczenia, po której uzyskuje się odpowiedź kliniczną na leczenie sekukinumabem (16 tyg. wg ChPL Cosentyx) i etanerceptem (12 tyg. wg

ChPL Erlezi, ChPL Enbrel). Tym samym analizę skuteczności obu leków porównano w momencie, gdy obserwowana jest odpowiedź na leczenie tj. w 16 tyg. podczas leczenia sekukinumabem i w 12 tyg. podczas leczenia etanerceptem.

Badania różniły się pod względem kryteriów włączenia. Do badania sekukinumabu PREVENT włączano pacjentów nie leczonych wcześniej lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anty-TNF α . Wszyscy pacjenci musieli być w trakcie leczenia NLPZ lub po leczeniu NLPZ. Natomiast w badaniu EMBARK wszyscy pacjenci podczas badania przyjmowali NLPZ. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego tj. z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w MRI i/lub podwyższonym stężeniem hsCRP (≥ 5 mg/L w badaniu PREVENT i ≥ 3 mg/L w badaniu EMBARK).

Wyjściowa charakterystyka populacji włączonych do obu badań nieznacznie się różniła. Do badania sekukinumabu PREVENT włączono starszych pacjentów niż do badania etanerceptu EMBARK (odpowiednio ok. 39 lat vs 32 lata). Odsetek mężczyzn w badaniu PREVENT był wyższy niż w badaniu EMBARK (odpowiednio 85% vs 63%). Czas trwania objawów choroby u pacjentów włączonych do badania sekukinumabu względem badania etanerceptu wyniósł ok. 8,6 lat w porównaniu do 2,5 roku.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów wskazywała, że do badania PREVENT włączono pacjentów o nieco większym nasileniu aktywności i objawów choroby względem populacji włączonej do badania EMBARK. Pacjenci włączeni do badania PREVENT mieli wartość wskaźników aktywności choroby wg BASDAI i ASDAS-CRP nieco wyższą w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania EMBARK (odpowiednio 7,0 vs 6,0 dla BASDAI oraz 3,6 vs 3,0 dla ASDAS-CRP). Pacjenci włączeni do badania sekukinumabu mieli bardziej ograniczoną sprawność fizyczną, ocenianą wg BASFI (ok. 6,0 punktów w skali 0-10) w porównaniu do pacjentów w badaniu etanerceptu (ok. 4,0 w skali VAS 0-10 cm). Nasilenie nocnego bólu pleców było większe wśród pacjentów włączonych do badania PREVENT (ok. 70 w skali VAS 0-100 mm) względem pacjentów włączonych do badania EMBARK (ok. 5,5 w skali VAS 0-10 cm).

W badaniu EMBARK wszyscy pacjenci stosowali NLPZ podczas gdy w badaniu PREVENT udział pacjentów przyjmujących równoległe NLPZ wyniósł 84%. Ponadto w badaniu PREVENT odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej lekami anty-TNF α wyniósł ok. 90%. Natomiast w publikacji badania EMBARK brak jest danych dotyczących wcześniejszego stosowania leków anty-TNF α .

Pomimo powyższych różnic pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badania PREVENT względem EMBARK, przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu z etanerceptem przez wspólną referencję - placebo. Główne kryteria włączenia do obu badań były zbieżne i dotyczyły pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, u których występowały obiektywne objawy stanu zapalnego.

Porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem przez placebo przeprowadzono w zakresie tylko tych punktów końcowych, które oceniane były zarówno w badaniu PREVENT jak i EMBARK. W odniesieniu do dychotomicznych punktów końcowych były to:

- wystąpienie odpowiedzi ASAS40,
- wystąpienie odpowiedzi ASAS20,
- wystąpienie częściowej remisji wg ASAS (ASAS-PR),
- wystąpienie nieaktywnej choroby wg ASDAS (ASDAS-CRP ID),

- wystąpienie odpowiedzi BASDAI50.

Porównanie ciągłych punktów końcowych było możliwe w zakresie:

- zmiany oceny aktywności choroby wg BASDAI,
- zmiana oceny aktywności choroby wg ASDAS-CRP,
- zmiany oceny funkcjonowania wg BASFI,
- zmiana stężenia hsCRP (mg/L),
- zmiana wyniku SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (PCS),
- zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przez placebo możliwe było w zakresie następujących punktów końcowych:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- poważnych infekcji.

4.4 Analiza skuteczności

Poniżej zestawiono porównanie bezpośrednie skuteczności sekukinumabu z placebo z badania PREVENT, dotyczące **dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u pacjentów z nr-axSpA a więc dawki wysycającej 150 mg co tydzień przez 4 tyg., a następnie 150 mg co miesiąc (ChPL Cosentyx).**

4.4.1 Skuteczność sekukinumabu w porównaniu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie)

4.4.1.1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40

W badaniu PREVENT pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych nie leczonych wcześniej anty-TNF α , u których w 16 tyg. wystąpiła odpowiedź ASAS40. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ogólnej populacji badania, u których w 16 tyg. wystąpiła odpowiedź ASAS40.

W populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α , odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 był istotnie statystycznie większy w grupie sekukinumabu niż w placebo (RR=1,42 [95%CI: 1,06; 1,91] p=0,021) w 16 tyg. leczenia. Istotną statystycznie przewagę sekukinumabu względem placebo wykazano przez cały okres obserwacji tj. do 52. tyg. (Ryc. 3). Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ASAS40 w 52. tyg. leczenia było 1,78-razy większe w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo (RR=1,78 [95%CI: 1,23; 2,56], p=0,002).

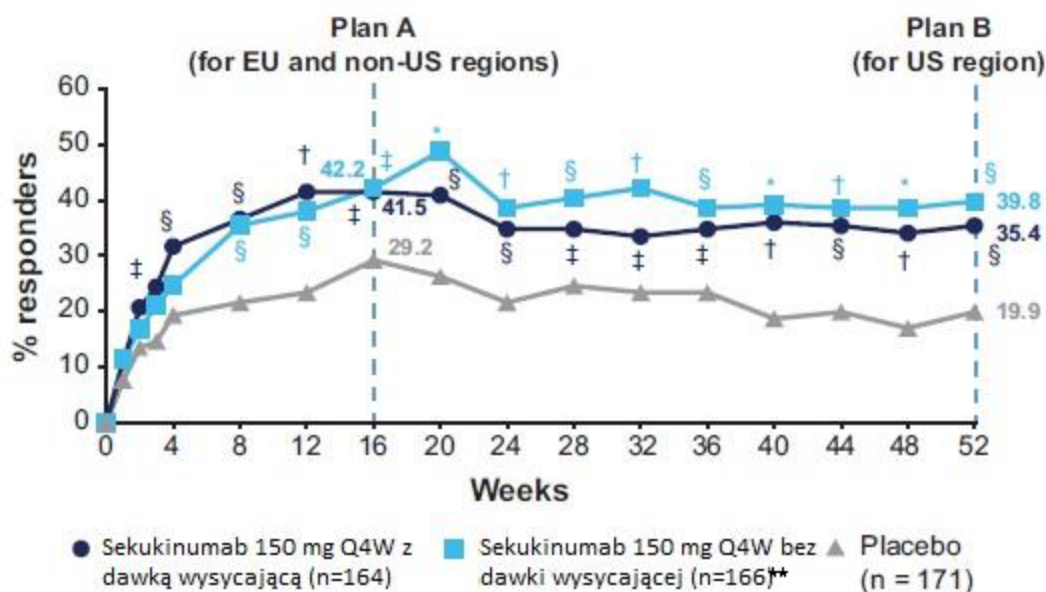
Odpowiedź ASAS40 w ogólnej populacji pacjentów z badania PREVENT wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych sekukinumabem w porównaniu z grupą placebo zarówno w 16. tyg. leczenia (RR=1,43 [95% CI: 1,07; 1,91], p=0,016) jak i po roku obserwacji (RR=1,73 [95%CI: 1,21; 2,47], p=0,003).

Tab. 16. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
populacja pacjentów nie leczonych wcześniej lekami anti-TNF α									
16 tyg.	68	164	41,5	50	171	29,2	0,022	1,42 (1,06; 1,91) p=0,021	0,12 (0,02; 0,22) p=0,018
52 tyg.	58	164	35,4	34*	171*	19,9	0,002	1,78 (1,23; 2,56) p=0,002	0,15 (0,06; 0,25) p=0,001
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	74	185	40,0	52	186	28,0	0,014	1,43 (1,07; 1,91) p=0,016	0,12 (0,02; 0,22) p=0,014
52 tyg.	62	185	33,5	36	186	19,4	0,002	1,73 (1,21; 2,47) p=0,003	0,14 (0,05; 0,23) p=0,002

*uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov dla badania NCT02696031 (PREVENT)

Ryc. 3. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej lekami anti-TNF α , u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 (Deo dhar 2020, zmodyfikowano).



* p<0,0001 vs placebo

† p<0,001 vs placebo

§ p<0,01 vs placebo

‡ p<0,05 vs placebo

** dawkowanie niezgodne z ChPL Cosentyx w populacji pacjentów z nr-axSpA i nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

4.4.1.2 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20

Odsetek chorych z ogólnej populacji badania PREVENT, u których wystąpiła odpowiedź ASAS20, był statystycznie istotnie większy w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo w 16. tyg. obserwacji (RR=1,24 [95%CI: 1,02; 1,52], p=0,035).

W 52 tyg. leczenia odpowiedź ASAS20 wystąpiła u 87,2% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 36,8% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania.

Tab. 17. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	105	185	56,8	85	186	45,7	0,033	1,24 (1,02; 1,52) p=0,035	0,11 (0,01; 0,21) p=0,032
52 tyg.	68	185*	36,8	bd	bd	bd	nd	nd	nd

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.3 Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6

Odsetek chorych z ogólnej populacji badania PREVENT, u których wystąpiła odpowiedź ASAS 5/6, był statystycznie istotnie większy w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo w 16. tyg. obserwacji (RR=1,69 [95%CI: 1,24; 2,31], p=0,001).

W 52 tyg. obserwacji odpowiedź ASAS 5/6 wystąpiła u 70,5% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 29,8% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania.

Tab. 18. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych z odpowiedzią ASAS 5/6.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	74	185	40,0	44	186	23,7	0,001	1,69 (1,24; 2,31) p=0,001	0,16 (0,07; 0,26) p=0,001
52 tyg.	55	185*	29,8	bd	bd	bd	nd	nd	nd

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.4 Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS (ASAS PR)

Odsetek chorych z ogólnej populacji badania PREVENT, u których wystąpiła częściowa remisja wg ASAS, był statystycznie istotnie większy w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo w 16. tyg. obserwacji (RR=3,09 [95%CI: 1,71; 5,59], p<0,001).

W 52 tyg. obserwacji częściowa remisja wg ASAS wystąpiła u 43,6% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 20,5% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania.

Tab. 19. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych z częściową remisją wg ASAS (ASAS PR).

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	40	185	21,6	13	186	7,0	<0,001	3,09 (1,71; 5,59) p<0,001	0,15 (0,08; 0,22) p<0,001
52 tyg.	34	185*	20,5	bd	bd	bd	nd	nd	nd

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.5 Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50

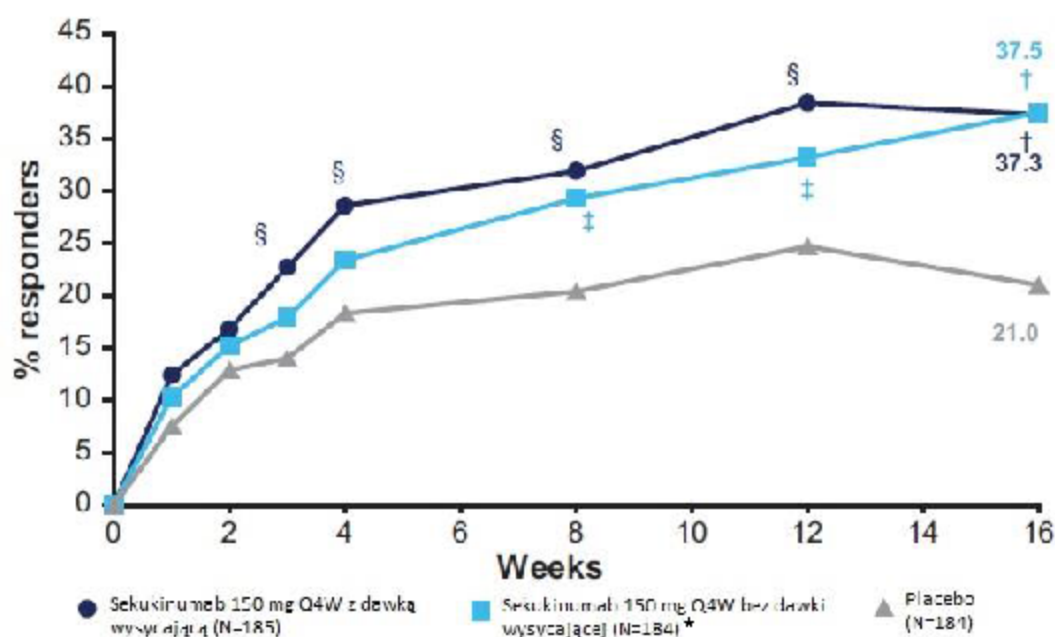
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 był istotnie statystycznie większy w grupie sekukinumabu niż w grupie placebo w 16. tyg. obserwacji (RR=1,78 [95%CI: 1,27; 2,49], p=0,001; Ryc. 4). Istotną statystycznie przewagę sekukinumabu względem placebo wykazano również w obserwacji długoterminowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi BASDAI50 w 52. tyg. leczenia było 1,55-rza większe w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo (RR=1,55 [95%CI: 1,08; 2,22], p=0,017).

Tab. 20. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych z odpowiedzią BASDAI50.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	69	185	37,3	39	186	21,0	0,001	1,78 (1,27; 2,49) p=0,001	0,16 (0,07; 0,25) p<0,001
52 tyg.	57	185*	30,8	37	186	19,9	0,017	1,55 (1,08; 2,22) p=0,017	0,11 (0,02; 0,20) p=0,015

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

Ryc. 4. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek pacjentów z ogólnej populacji badania, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI 50 (Deodhar 2020, zmodyfikowano).



§ p<0,01 vs placebo

† p<0,05 vs placebo

* dawkowanie niezgodne z ChPL Cosentyx w populacji pacjentów z nr-axSpA i nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

4.4.1.6 Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS-CRP (ASDAS-CRP ID)

W badaniu PREVENT prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP było statystycznie istotnie większe w grupie leczonych sekukinumabem względem grupy placebo w 16 tyg. obserwacji (RR=2,55 [95%CI: 1,45; 4,47], p=0,001).

W 52 tyg. obserwacji nieaktywna choroba wg ASDAS-CRP wystąpiła u 37,2% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 15,7% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP nie różniło się istotnie pomiędzy grupami w 52 tyg. obserwacji (RR=1,53 [95%CI: 0,89; 2,64] p=0,121).

Tab. 21. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z nieaktywną chorobą wg ASDAS-CRP (ASDAS-CRP ID).

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	38	185	20,5	15	186	8,1	0,001	2,55 (1,45; 4,47) p=0,001	0,12 (0,05; 0,19) p<0,001

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
52 tyg.	29	185*	15,7	19	186	10,2	0,125	1,53 (0,89; 2,64) p=0,121	-

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.7 Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą wg ASDAS-CRP

Wystąpienie klinicznie istotnej poprawy wg ASDAS-CRP stanowiło eksploracyjny punkt końcowy w badaniu PREVENT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wg ASDAS-CRP był statystycznie istotnie większy w grupie leczonych sekukinumabem w porównaniu z grupą placebo w 16 tyg. obserwacji (RR=1,62 [95%CI: 1,25; 2,11], p<0,001).

W 52 tyg. obserwacji istotna klinicznie poprawa wg ASDAS-CRP wystąpiła u 79,5% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 33,5% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania.

Tab. 22. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wg ASDAS-CRP.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	92	185	49,7	57	186	30,6	0	1,62 (1,25; 2,11) p<0,001	0,19 (0,09; 0,29) p<0,001
52 tyg.	62	185*	33,5	bd	bd	bd	nd	nd	nd

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.8 Odsetek pacjentów ze znaczną poprawą wg ASDAS-CRP

Wystąpienie znacznej poprawy wg ASDAS-CRP stanowiło eksploracyjny punkt końcowy w badaniu PREVENT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła znaczna poprawa wg ASDAS-CRP był statystycznie istotnie większy w grupie leczonych sekukinumabem w porównaniu z grupą placebo w 16 tyg. obserwacji (RR=2,57 [95%CI: 1,55; 4,26], p<0,001).

W 52 tyg. obserwacji istotna klinicznie poprawa wg ASDAS wystąpiła u 55,1% pacjentów, którzy pozostali na zaślepionym leczeniu sekukinumabem i u 23,2% w przeliczeniu na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem na początku badania.

Tab. 23. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: o dsetek chorych ze znaczną poprawą wg ASDAS-CRP.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ogólna populacja pacjentów									
16 tyg.	46	185	24,9	18	186	9,7	0	2,57 (1,55; 4,26) p<0,001	0,15 (0,08; 0,23) p<0,001
52 tyg.	43	185*	23,2	bd	bd	bd	nd	nd	nd

* w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.9 Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI

W 16 tyg. obserwacji badania PREVENT zarówno w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem jak i placebo wystąpiło zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby BASDAI względem stanu początkowego. W obu analizowanych grupach różnica względem stanu wyjściowego była większa niż minimalna istotna klinicznie różnica (MCID=1). Zmiana wskaźnika BASDAI była statystycznie istotnie większa w porównaniu ze zmianą obserwowaną w grupie placebo w 16 tyg. obserwacji (MD=-0,89 [95%CI: -1,46; -0,32], p=0,002). Istotna statycznie różnica pomiędzy grupami była obserwowana od 1. tyg. leczenia do 16 tyg. (Ryc. 5). W 52 tyg. leczenia nadal utrzymywała się istotna klinicznie poprawa wskaźnika BASDAI względem stanu wyjściowego w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem (Tab. 24).

Tab. 24. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.

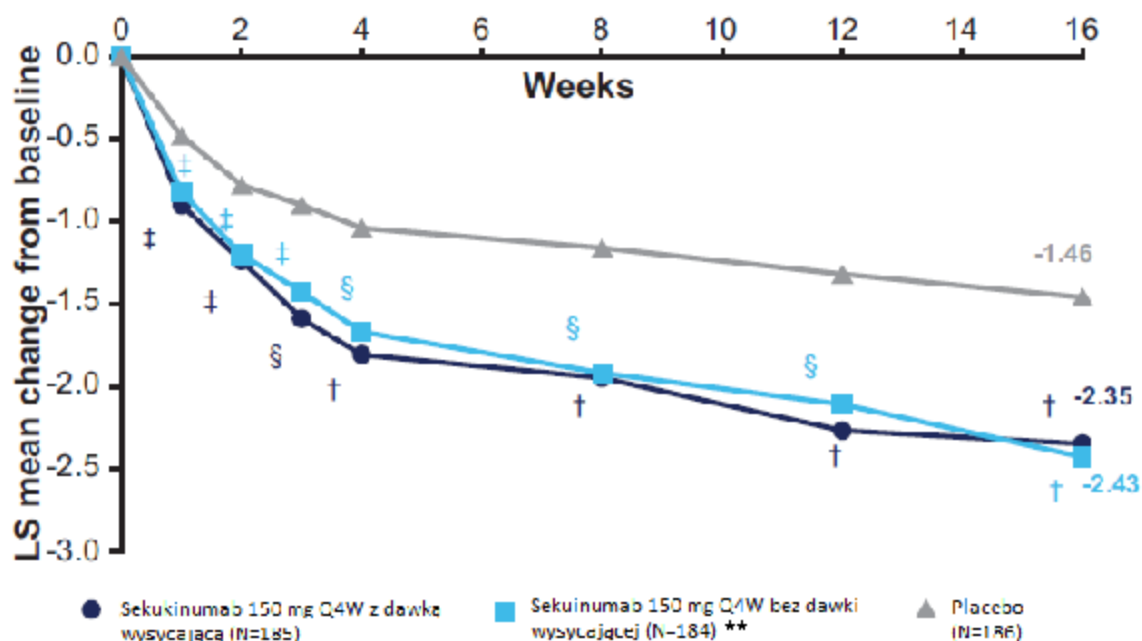
Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	-2,35†	2,72	185	-1,46†	2,86	186	-0,89 (-1,46; -0,32) p=0,002
	-2,70‡	2,65	185	-1,79‡	2,27	186	-0,91 (-1,41; -0,41) p<0,001
52 tyg.	-4,60‡	2,36	185*	bd	bd	bd	nd

† zmiana średniej, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

Ryc. 5. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI w ogólnej populacji pacjentów (Deodhar 2020, zmodyfikowano).



† p<0,001 vs placebo

§ p<0,01 vs placebo

‡ p<0,05 vs placebo

* dawkowanie niezgodne z ChPL Cosentyx w populacji pacjentów z nr-axSpA i nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

LS mean - średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

4.4.1.10 Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI

W 16 tyg. obserwacji badania PREVENT, zarówno w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem jak i placebo wystąpiło zmniejszenie wskaźnika oceny funkcjonowania BASFI względem stanu początkowego. W obu analizowanych grupach różnica względem stanu wyjściowego była większa niż minimalna istotna klinicznie różnica (MCID ≥ 7 mm co odpowiada MCID=0,7 w skali 0-10). Zmiana wskaźnika BASFI była statystycznie istotnie większa w porównaniu ze zmianą obserwowaną w grupie placebo w 16 tyg. obserwacji (MD=-0,74 [95%CI: -1,31; -0,17], p=0,011). W 52 tyg. leczenia nadal utrzymywała się istotna klinicznie poprawa wskaźnika BASDAI względem stanu wyjściowego w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem (Tab. 25).

Tab. 25. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
16 tyg.	-1,75†	2,72	185	-1,01†	2,86	186	-0,74 (-1,31; -0,17) p=0,011
	-2,23‡	2,89	185	-1,43‡	2,34	186	-0,80 (-1,34; -0,26) p=0,004
52 tyg.	-4,8‡	2,71	185*	bd	bd	bd	nd

† zmiana średniej, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.11 Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP

Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP była eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu PREVENT. W 16 tyg. obserwacji zarówno w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem jak i placebo wystąpiła poprawa (tj. zmniejszenie) wskaźnika ASDAS-CRP. Wyłącznie w grupie sekukinumabu różnica względem stanu wyjściowego była większa niż minimalna istotna klinicznie różnica (MCID=1,1). Zmiana wskaźnika ASDAS-CRP była statystycznie istotnie większa w porównaniu ze zmianą obserwowaną w grupie placebo w 16 tyg. obserwacji (MD=-0,55 [95%CI: -0,78; -0,32], p<0,001). W 52 tyg. leczenia nadal utrzymywała się istotna klinicznie poprawa wskaźnika ASDAS-CRP względem stanu wyjściowego w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem (Tab. 25).

Tab. 26. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	-1,29‡	1,25	185	-0,74†	0,97	186	-0,55 (-0,78; -0,32) p<0,001
52 tyg.	-2,17‡	1,23	184*	bd	bd	bd	nd

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.12 Zmiana średniego stężenia hs-CRP

Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się ze statystycznie istotnie większym zmniejszeniem średniego poziomu hsCRP w 16 tyg. leczenia względem poziomu wyjściowego (względny efekt=0,70 [95%CI: 0,58; 0,84] p=0,0002; MD=-5,48 [95%CI: -9,81; -1,15], p=0,014). W 52. tyg. badania w grupie leczonych sekukinumabem obserwowano zmniejszenie średniej wartości hsCRP o średnio 14,92 mg/L względem wartości początkowej.

Tab. 27. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana stężenia hs-CRP.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			Porównanie (95%CI) p-value
	Średnia zmiana [mg/L]	SD	N	Średnia zmiana [mg/L]	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	0,64†	1,08	185	0,91†	1,08	186	Względny efekt=0,70 (0,58; 0,84)** p=0,0002
	-7,90‡	26,17	185	-2,42‡	14,83	186	MD=-5,48 (-9,81; -1,15) p=0,014
52 tyg.	-14,92‡	36,24	185*	bd	bd	bd	nd

† stosunek średnich geometrycznych stężeń względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

** uzupełniono na podstawie dokumentacji rejestracyjnej EMA (EMA 2020)

*w 52 tyg. 78 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.13 Zmiana średniego wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych wg *Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring*

Ocena obrzęku stawu krzyżowo-biodrowego w badaniu MRI wg skali *Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring*, stanowiło eksploracyjny punkt końcowy badania PREVENT. W 16 tyg. leczenia zarówno w grupie leczonej sekukinumabem jak i w grupie placebo odnotowano zmniejszenie (tj. poprawę) średniego wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych. Średnia zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych w 16 tyg. była statystycznie istotnie większa w grupie leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (MD=-1,29 [95%CI: -1,84; -0,74], p<0,001). W 52. tyg. badania w grupie leczonych sekukinumabem obserwowano zmniejszenie średniej wartości wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych o średnio 2,91 punkty względem wartości początkowej.

Tab. 28. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowego w badaniu MRI wg skali *Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring*.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	-1,68†	3,26	185	-0,39†	2,05	186	-1,29 (-1,84; -0,74) p<0,001
	-1,73‡	3,24	185	-0,45‡	2,08	186	-1,28 (-1,83; -0,73) p<0,001
52 tyg.	-2,91‡	4,54	185*	bd	bd	bd	nd

† zmiana średniej, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 81 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.14 Zmiana średniego wyniku SF-36 w Sumarycznej Komponentie Fizycznej

W badaniu PREVENT jakość życia oceniano za pomocą generycznego kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form-36 general health survey*) w Sumarycznej Komponentie Fizycznej (ang. *Physical Component Summary, PCS*). W 16. tygodniu badania wykazano zwiększenie (tj. poprawę) średniego wyniku SF-36 PCS względem stanu początkowego zarówno w grupie leczonej sekukinumabem jak i placebo. Średnia poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 PCS w 16 tyg. była statystycznie istotnie większa w grupie leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (MD=2,64 [95%CI: 0,70; 4,58], p=0,008). W 52. tyg. badania w grupie leczonych sekukinumabem obserwowano zwiększenie wartości SF-36 PCS średnio o 11,83 punkty względem wartości początkowej.

Tab. 29. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana średniego wyniku SF-36 PCS.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	5,71†	9,25	185	2,93†	9,68	186	2,64 (0,70; 4,58) p=0,008
	7,05‡	9,06	185	4,06‡	6,68	186	2,99 (1,37; 4,61) p<0,001
52 tyg.	11,83‡	10,44	185*	bd	bd	bd	nd

† zmiana średniej, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 83 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.1.15 Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL

W badaniu PREVENT jakość życia oceniano chorobowo-specyficznym kwestionariuszem ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*). Zarówno w grupie sekukinumabu jak i w grupie placebo odnotowano zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza ASQoL w 16 tyg. względem stanu wyjściowego, a więc poprawę jakości życia. W obu grupach różnica była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica (MCID = 1,8). Leczenie sekukinumabem w porównaniu z grupą placebo wiązało się ze statystycznie istotnie większą poprawą w 16 tyg. leczenia (MD=-1,61 [95%CI:-2,76; -0,46], p=0,006). W 52. tyg. badania w grupie leczonych sekukinumabem obserwowano zmniejszenie średniej liczby punktów kwestionariusza ASQoL o średnio o 7,08 punktów względem wartości początkowej.

Tab. 30. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana średniego wyniku kwestionariusza ASQoL.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
ogólna populacja pacjentów							
16 tyg.	-3,45†	5,58	185	-1,84†	5,73	186	-1,61 (-2,76; -0,46) p=0,006

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
	-4,52‡	4,90	185	-2,76‡	4,49	186	-1,76 (-2,72; -0,80) p<0,001
52 tyg.	-7,08‡	4,77	185	bd	bd	bd	nd

† zmiana średniej, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości początkowej

‡ średnia zmiana względem wartości początkowej

*w 52 tyg. 83 pacjentów pozostawało na zaślepionym leczeniu sekukinumabem.

4.4.2 Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem przez wspólny komparator placebo. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). W poniższej analizie porównano wyniki z 16. tyg. obserwacji podwójnie zaślepionej fazy badania sekukinumabu vs placebo (PREVENT) oraz 12. tyg. obserwacji podwójnie zaślepionej fazy badania etanerceptu vs placebo (EMBARC).

4.4.2.1 Dychotomiczne punkty końcowe

Porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem przez wspólny komparator placebo wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, BASDAI 50 oraz wystąpienia nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP podczas krótkoterminowej obserwacji. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa remisja wg ASAS był ok. 1,5-rza większy podczas leczenia sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem, jednak różnica pomiędzy lekami nie była istotna statystycznie (Tab. 31).

Tab. 31. Porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu z etanerceptem przez placebo w populacji nr-axSpA: dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	sekukinumab vs placebo (N=371), 1 RCT*	etanercept vs placebo (N=214), 1 RCT**	sekukinumab vs etanercept
Wystąpienie odpowiedzi ASAS40	1,43 (1,07; 1,91)	2,25 (1,33; 3,81)	0,64 (0,35; 1,17)
Wystąpienie odpowiedzi ASAS20	1,24 (1,02; 1,52)	1,45 (1,06; 1,98)	0,85 (0,59; 1,24)
Wystąpienie odpowiedzi ASAS 5/6	1,69 (1,24; 2,31)	3,30 (1,77; 6,15)	0,51 (0,25; 1,04)
Wystąpienie częściowej remisji wg ASAS (ASAS-PR)	3,09 (1,71; 5,59)	2,08 (1,13; 3,82)	1,49 (0,64; 3,47)
Wystąpienie nieaktywnej choroby wg	2,55 (1,45; 4,47)	2,29 (1,43; 3,68)	1,11 (0,54; 2,28)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	sekukinumab vs placebo (N=371), 1 RCT*	etanercept vs placebo (N=214), 1 RCT**	sekukinumab vs etanercept
ASDAS (ASDAS-CRP ID)			
Wystąpienie odpowiedzi BASDAI50	1,78 (1,27; 2,49)	1,84 (1,23; 2,74)	0,97 (0,57; 1,65)

* skuteczność w 16. tyg. obserwacji z fazy randomizowanej badania PREVENT

** skuteczność w 12. tyg. obserwacji z fazy randomizowanej badania EMBARK

4.4.2.2 Ciągłe punkty końcowe

Porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem przez wspólny komparator placebo wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie średniej zmiany aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI oraz ASDAS-CRP a także funkcjonowania mierzonego wskaźnikiem BASFI. Leczenie sekukinumabem i etanerceptem z podobną skutecznością powodowało obniżenie hsCRP. Pod względem jakości życia leczenie sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem nie różniło się istotnie statystycznie zarówno w zakresie średniej zmiany kwestionariusza generycznego SF-36 PCS i kwestionariuszu chorobowo specyficznym ASQoL (Tab. 32).

Tab. 32. Porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu z etanerceptem przez placebo w populacji nr-axSpA: ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, MD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD (95% CI)
	sekukinumab vs placebo (N=371), 1 RCT [†]	etanercept vs placebo (N=214), 1 RCT ^{††}	sekukinumab vs etanercept
Zmiana oceny aktywności choroby wg BASDAI	-0,91 (-1,41; -0,41)	-0,70 (-1,53; 0,13)	-0,21 (-1,36; 0,94)
Zmiana oceny funkcjonowania wg BASFI	-0,80 (-1,34; -0,26)	-0,60 (-1,15; -0,05)	-0,20 (-1,2; 0,80)
Zmiana oceny aktywności choroby wg ASDAS-CRP	-0,55 (-0,78; -0,32)	-0,60 (-0,63; -0,57)	0,05 (-0,76; 0,86)
Zmiana stężenia hsCRP (mg/l)	-5,48 (-9,81; -1,15)	-3,10 (-5,34; -0,86)	-2,38 (-8,68; 3,92)
Zmiana wyniku SF-36 PCS	2,99 (1,37; 4,61)	2,49 (-0,24; 5,04)	0,50 (-3,33; 4,33)
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem ASQoL	-1,76 (-2,72; -0,80)	-0,50 (-1,80; 0,89)	-1,26 (-3,09; 0,57)

[†] skuteczność w 16. tyg. obserwacji z fazy randomizowanej badania PREVENT

^{††} skuteczność w 12. tyg. obserwacji z fazy randomizowanej badania EMBARK

4.5 Analiza bezpieczeństwa

Poniżej zestawiono porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo z badania PREVENT, dotyczące **dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u pacjentów z nr-axSpA a więc dawki wysycającej 150 mg co tydzień przez 4 tyg., a następnie 150 mg co miesiąc** (ChPL Cosentyx).

4.5.1 Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu ze standardową terapią/placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania PREVENT (Deodhar 2020). Faza randomizowana, podwójnie zaślepiona badania PREVENT trwała 52 tyg. Od 20 tyg. pacjenci, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie mogli przejść na otwarte leczenie sekukinumabem lub standardową terapię, dostępną w danym kraju w leczeniu nr-axSpA. Wszyscy pacjenci włączeni do badania odbyli wizytę w 52. tyg. badania przy czym wiele pacjentów kontynuowało leczenie do 2 lat. Skumulowany czas ekspozycji w 52-tygodniowym okresie obserwacji wyniósł 286,1 osobolet w grupie sekukinumabu i 109,3 osobolet w grupie placebo (Deodhar 2020).

Bezpieczeństwo sekukinumabu podczas 20 tyg. leczenia przedstawiono w rozdziale 4.5.1.1, natomiast z 52. tyg. leczenia w rozdziale 4.5.1.2.

4.5.1.1 Bezpieczeństwo sekukinumabu podczas 20 tyg. obserwacji.

4.5.1.1.1 Poważne zdarzenia niepożądane

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego (ang. *Serious Adverse Event*, SAE) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu a placebo podczas 20 tyg. leczenia (RR=0,40 [95%CI: 0,08; 2,05], p=0,273).

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: poważne zdarzenia niepożądane.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
20 tyg.	2	185	1,1	5	186	2,7	0,449	0,40 (0,08; 2,05) p=0,273	-

4.5.1.1.2 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Podczas 20-tygodniowej obserwacji stosowanie sekukinumabu w porównaniu z placebo wiązało się z tendencją do istotnie większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (ang. *Adverse Event*, AE) (RR=1,18 [95%CI: 1,00; 1,40]). Różnica pomiędzy grupami była bliska granicy istotności statystycznej (p=0,051). Bezwzględne ryzyko wystąpienia AE było statystycznie istotnie większe w grupie sekukinumabu względem grupy placebo podczas 20 tyg. leczenia (RD=0,10 [95%CI: 0,00; 0,20], p=0,048).

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: jakiekolwiek zdarzenie niepożądane.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
20 tyg.	119	185	64,3	101	186	54,3	0,049	1,18 (1,00; 1,40) p=0,051	0,10 (0,00; 0,20) p=0,048

4.5.1.1.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Ryzyko przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą leczonych sekukinumabem a grupą placebo podczas 20-tygodniowej obserwacji (RR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,76], p=0,198).

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Okres obserwacji	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
20 tyg.	0	185	0,0	3	186	1,6	0,248	0,14 (0,01; 2,76) p=0,198	-

4.5.1.1.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W tabeli Tab. 36 zestawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie sekukinumabu i placebo podczas 20-tygodniowej obserwacji w badaniu PREVENT.

W czasie 20-tygodniowej obserwacji leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=2,44 [95%CI: 1,04; 5,75], p=0,041). Innymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi z częstością $\geq 10\%$ w trakcie 20 tyg. leczenia sekukinumabem były: zapalenie nosogardzieli, biegunka oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Ryzyko wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych podczas leczenia sekukinumabem nie różniło się jednak istotnie statystycznie w porównaniu z placebo.

W trakcie badania PREVENT w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia nowotworu ani próby samobójczej (Deodhar 2020).

Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: pozostałe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 20 tyg. badania.

Zdarzenie niepożądane	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Okres obserwacji do 20 tyg.									
Zapalenie nosogardzieli	27	185	14,6	23	186	12,4	0,547	1,18 (0,70; 1,98) p=0,530	-
Ból głowy	17	185	9,2	7	186	3,8	0,036	2,44 (1,04; 5,75) p=0,041	0,05 (0,00; 0,10) p=0,033
Biegunka	14	185	7,6	7	186	3,8	0,122	2,01 (0,83; 4,87) p=0,122	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11	185	5,9	7	186	3,8	0,347	1,58 (0,63; 3,99) p=0,333	-

Zdarzenie niepożądane	Sekukinumab			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Zapalenie błony naczyniowej oka	2	185	1,1	1	186	0,5	0,623	2,01 (0,18; 21,99) p=0,567	-
Poważne infekcje	1	185	0,5	0	186	0,0	0,499	3,02 (0,12; 73,57) p=0,498	-
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	0	185	0,0	1	186	0,5	1,000	0,34 (0,01; 8,17) p=0,502	-

4.5.1.2 Bezpieczeństwo sekukinumabu podczas całego okresu obserwacji

W Tab. 37 przedstawiono częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem czasu ekspozycji na leczenie w poszczególnych grupach podczas 52. tyg. obserwacji. Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniło się istotnie w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na 3-krotnie większą ekspozycję na sekukinumab (286,1 osobolat) względem placebo (109,3 osobolat) w całym horyzoncie czasowym badania, porównanie bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości względnej (ang. *Incidence Rate Ratio*, IRR).

Po uwzględnieniu czasu ekspozycji, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie sekukinumabu była na zbliżonym poziomie co w grupie placebo tj. 7,0 na 100 osobolat w porównaniu do 7,3 na 100 osobolat (IRR=0,96, [95% CI: 0,42; 2,18]). Podobnie częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (IRR=1,06 [95% CI: 0,84; 1,34]). Pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych takich jak zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka i ból głowy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo. Długoterminowa terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania poważnych infekcji, choroby zapalnej jelit, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zapalenia błony naczyniowej oka (Tab. 37).

Podczas badania PREVENT nie odnotowano zgonów zarówno w grupie sekukinumabu jak i placebo (Deodhar 2020).

Tab. 37. Porównanie sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas całego okresu leczenia.

Zdarzenie niepożądane	Sekukinumab				Placebo				IRR (95% CI), p-value
	Liczba zdarzeń	N	osobola	częstość [na 100 osobolat]	Liczba zdarzeń	N	osobola	częstość [na 100 osobolat]	
Poważne zdarzenia niepożądane	20	185	286,1*	7,0	8	186	109,3*	7,3	0,96 (0,42; 2,18)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	162	185	76,2†	212,7†	121	186	60,5†	200,1†	1,06 (0,84; 1,34)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	7	185	286,1*	2,4	3	186	109,3*	2,7	0,89 (0,23; 3,44)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane									
Zapalenie nosogardzieli	56	185	220,4	25,4	32	186	98,5	32,5	0,78 (0,51; 1,20)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	25	185	260,0	9,6	13	186	105,1	12,4	0,78 (0,40; 1,52)
Biegunka	23	185	262,3	8,8	10	186	105,6	9,5	0,93 (0,44; 1,95)
Ból głowy	26	185	257,0	10,1	9	186	104,9	8,6	1,18 (0,55; 2,52)
Wybrane zdarzenia niepożądane									
Poważne infekcje	5	185	277,8	1,8	1	186	111,1	0,9	2,00 (0,23; 17,12)
Choroba zapalna jelit	3	185	272,7	1,1	0**	186	109,3*	0	2,40 (0,12; 47,91)
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	0**	185	286,1*	0	1	186	111,1	0,9	0,19 (0,01; 5,66)
Zapalenie błony naczyniowej oka	5	185	277,8	1,8	2	186	111,1	1,8	1,00 (0,19; 5,15)

* ze względu na brak danych, do obliczeń przyjęto czas ekspozycji dla poszczególnych grup w badaniu PREVENT;

** na potrzebę obliczeń, przyjęto 0,5; uzupełniono na podstawie EMA 2020

4.5.2 Bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem przez wspólny komparator - placebo. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997). W poniższej analizie porównano wyniki z 16. tyg. obserwacji randomizowanej fazy badań sekukinumabu vs placebo (PREVENT) oraz 12. tyg. obserwacji randomizowanej fazy badania etanerceptu vs placebo (EMBARK).

Dostępność danych w opublikowanych badaniach sekukinumabu i etanerceptu pozwoliła na przeprowadzenie porównania pośredniego wyłącznie w zakresie punktów końcowych wymienionych w Tab. 38. Porównanie pośrednie sekukinumabu z etanerceptem wykazało, że ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz poważnej infekcji było podobne w okresie krótkoterminowego leczenia.

Tab. 38. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przez placebo.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	sekukinumab vs placebo (N=371)*	etanercept vs placebo (N=224)**	sekukinumab vs etanercept
Poważne zdarzenia niepożądane	0,40 (0,08; 2,05)	1,26 (0,97; 1,63)	0,32 (0,06; 1,66)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1,18 (1,00; 1,40)	1,02 (0,15; 7,10)	1,16 (0,17; 8,09)
Przerwanie leczenia z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego	0,14 (0,01; 2,76)	3,05 (0,32; 28,92)	0,05 (0,001; 1,90)
Poważne infekcje	3,02 (0,12; 73,57)†	0,34 (0,01; 8,24) ††	8,85 (0,10; 802,72)

* dotyczy bezpieczeństwa sekukinumabu względem placebo podczas 16 tyg. obserwacji w badaniu PREVENT

** dotyczy bezpieczeństwa etanerceptu względem placebo podczas 12 tyg. obserwacji w badaniu EMBARK

† w badaniu PREVENT poważne infekcje wystąpiły u jednego pacjenta w grupie sekukinumabu

†† w badaniu EMBARK poważne infekcje wystąpiły u jednego pacjenta w grupie placebo

4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W dniu 03.11.2020 przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa sekukinumabu.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz na stronie Amerykańskiej Agencji Leków (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie sekukinumabu.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczącym leku Cosentyx® zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sekukinumabu (EMA 2020).

Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest dobrze znany na podstawie przedłużonych faz badań klinicznych sekukinumabu, dotyczących już zatwierdzonych wskazań leku. W badaniu PREVENT, dotyczącym leczenia nr-axSpA, nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem sekukinumabem. Obecnie dowody dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa w przedmiotowym wskazaniu są ograniczone. Jak wskazano w raporcie EMA istnieje jednak obszerna baza danych na temat długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa w zatwierdzonych innych wskazaniach sekukinumabu (EMA 2020).

W 2019 roku opublikowano na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) sygnały o wystąpieniu uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry (PRAC 2020). Po rozważeniu dostępnych danych z systemu EudraVigilance, piśmiennictwa i przeglądu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) zgodził się, że istnieje prawdopodobny związek przyczynowy między leczeniem sekukinumabem a występowaniem złuszczonego zapalenia skóry. Dlatego PRAC wyraził opinię, że informacje o bezpieczeństwie produktu powinny zostać odpowiednio zaktualizowane (PRAC 2019).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Cosentyx® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa sekukinumabu (ChPL Cosentyx).

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

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjentolat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach (ChPL Cosentyx).

W Tab. 39 zestawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cosentyx®, zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10 000$ do $< 1/1 000$); bardzo rzadko ($< 1/10 000$); oraz częstość nieznana.

Tab. 39. Działania niepożądane sekukinumabu obserwowane w badaniach klinicznych* oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu (ChPL Cosentyx).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Często:	Opryszczka jamy ustnej
	Grzybica stóp
Niezbyt często:	Kandydoza jamy ustnej
	Zapalenie ucha zewnętrznego
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych
Nieznana:	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Niezbyt często:	Nieswoiste zapalenia jelit

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Pokrzywka
Rzadko:	złuszczające zapalenie skóry**

* badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, ZZSK i nr-axSpA, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowatej) lub 16 tygodni (łuszczycowe zapalenie stawów, ZZSK i nr-axSpA).

** zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania sekukinumabu (ChPL Cosentyx):

Zakażenia

Stosowanie sekukinumabu może zwiększać ryzyko zakażeń. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. W przypadku ciężkich zakażeń, należy ściśle monitorować stan pacjenta i przerwać podawanie aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych większość zaobserwowanych zakażeń stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak leczenia nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą a pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy poddać leczeniu przeciwgruźliczemu przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit

Rejestrowano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przepisując sekukinumab pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) należy zachować ostrożność. Pacjent powinien być monitorowany.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem. Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. Sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowana badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w populacji pacjentów z nr-axSpA: 1 RCT dotyczące porównania sekukinumabu z placebo oraz 1 RCT dotyczące porównania etanerceptu z placebo. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania sekukinumabu z etanerceptem w populacji pacjentów z nr-axSpA. Oba badania charakteryzowały się wysoką jakością a więc niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane. W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności sekukinumabu oraz etanerceptu w populacji pacjentów z obwodową postacią SpA, zdefiniowaną wg kryteriów ASAS.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie sekukinumabu z etanerceptem dotyczących docelowej populacji pacjentów określonej w PICO. W celu przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Zidentyfikowano różnice pomiędzy populacjami włączonymi do porównania pośredniego, które mogą stanowić jego ograniczenie. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły nieco większego nasilenia objawów i aktywności choroby wśród populacji włączonej do badania PREVENT względem badania EMBARK tj.: wyższych wskaźników aktywności choroby wg BASDAI (o ok. 1 jednostkę) i ASDAS-CRP (o ok. 0,6 jednostki), większego ograniczenia aktywności fizycznej w skali BASFI (o ok. 2 jednostki) i nasilenia nocnego bólu pleców (ok. 70 w skali VAS 0-100 mm w badaniu PREVENT w porównaniu do ok. 5,5 w skali VAS 0-10 cm w badaniu EMBARK). Badania różniły się ponadto m.in. momentem oceny skuteczności, którą przeprowadzono w 16 tyg. w badaniu sekukinumabu i 12 tyg. w badaniu etanerceptu. Czas oceny skuteczności w badaniach odpowiada długości leczenia, po której uzyskuje się odpowiedź kliniczną na leczenie sekukinumabem (16 tyg. wg ChPL Cosentyx) i etanerceptem (12 tyg. wg ChPL Erlezi, ChPL Enbrel). Tym samym skuteczność obu leków porównano w czasie, gdy obserwowana jest odpowiedź na leczenie i nie powinno to stanowić ograniczenia analizy. Ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego jest brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności etanerceptu, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania z sekukinumabem. W badaniu etanerceptu EMBARK po 12-tygodniowej fazie podwójnie zaślepionej, wszyscy pacjenci, w tym leczeni placebo, przechodzili na leczenie etanerceptem. Natomiast w badaniu sekukinumabu PREVENT faza podwójnie zaślepiena, kontrolowana placebo trwała 52 tyg. Wobec powyższego porównanie pośrednie ograniczono wyłącznie do porównania skuteczności obu leków podczas leczenia krótkoterminowego.

Pewnym ograniczeniem analizy jest nieduża liczebność pacjentów włączonych do badań klinicznych: 555 w badaniu PREVENT sekukinumabu vs placebo i 215 chorych w badaniu EMBARK etanerceptu vs placebo. Z badania PREVENT wykluczono dane 184 pacjentów leczonych sekukinumabem w stałej dawce 150 mg Q4W, bez dawki wysycającej podczas pierwszych 4 tygodniach leczenia (dawkowanie niezgodne z ChPL Cosentyx). Ponadto porównanie skuteczności przeprowadzono tylko dla tych punktów końcowych, które oceniane były zarówno w badaniu PREVENT jak i EMBARK. Porównanie skuteczności możliwe było dla 6 punktów końcowych dychotomicznych (dot. m.in. odpowiedzi na leczenie wg ASAS, ASDAS-CRP i BASDAI50) i 6 punktów końcowych ciągłych (dot. m.in. oceny aktywności choroby BASDAI, ASDAS-CRP, oceny funkcjonowania wg BASFI oraz jakości życia). Natomiast porównanie pośrednie bezpieczeństwa przeprowadzono tylko dla 4 punktów końcowych z powodu braku

opublikowanej większej liczby wyników bezpieczeństwa z 12-tygodniowej fazy randomizowanej badania EMBARK.

Badanie PREVENT zaprojektowano wg dwóch niezależnych, predefiniowanych, hierarchicznych planów statystycznych, wynikających z wymogów regulacyjnych w Unii Europejskiej i innych państw poza Stanami Zjednoczonymi (plan analizy A) oraz w Stanach Zjednoczonych (plan analizy B). Skuteczność sekukinumabu wg planu statystycznego A dla wszystkich punktów końcowych oceniano w 16 tyg. Według planu statystycznego B pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w 52 tyg., a drugorzędowe w 16 i/lub 52 tyg. Dla większości punktów końcowych ocenianych w 52 tyg. nie są dostępne dane z grupy placebo. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w 52 tyg. nie było celem badania PREVENT w kontekście rejestracji produktu Cosentyx® w leczeniu nr-axSpA na terenie Unii Europejskiej (EMA 2020).

Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które dotyczyły skuteczności sekukinumabu w populacji pacjentów z SpA bez zmian radiograficznych. Tym samym nie można porównać wyników niniejszej analizy z innymi opublikowanymi badaniami. Jedyne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w przedmiotowym wskazaniu opublikowano we wrześniu 2020 roku i do dnia 29.10.2020 nie zostało ono jeszcze uwzględnione w innym przeglądzie systematycznym.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych w porównaniu z etanerceptem i ze standardową terapią/placebo.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 1 randomizowane badanie sekukinumabu w porównaniu z placebo (PREVENT) oraz 1 randomizowane badanie etanerceptu w porównaniu z placebo (EM-BARK) w leczeniu nr-axSpA. W obu badaniach placebo służyło do zaślepienia badanego leku, a pacjenci w obu grupach przyjmowali standardowe leczenie.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Do obu badań włączano pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne spondyloartropatii osiowej wg ASAS (Rudwaleit 2009) przy jednoczesnym braku zmian radiograficznych, które spełniałyby zmodyfikowane nowojorskie kryteria dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). U chorych włączonych do obu badań występowały obiektywne objawy stanu zapalnego tj. podwyższony poziom białka C-reaktywnego i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansem magnetycznym. Oba badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi w ośrodkach m.in. w Europie. Zarówno badanie sekukinumabu jak i etanerceptu charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W badaniu PREVENT porównano skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu ze standardową terapią/placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA (N=555). Badanie zaprojektowano wg dwóch niezależnych, predefiniowanych, hierarchicznych planów statystycznych, wynikających z wymogów regulacyjnych w Unii Europejskiej i innych państw poza Stanami Zjednoczonymi (plan analizy A) oraz w Stanach Zjednoczonych (plan analizy B). Skuteczność sekukinumabu wg planu statystycznego A dla wszystkich punktów końcowych oceniano w 16. tyg. Pacjentów randomizowano do trzech równoległych grup: 1) sekukinumabu podawanego podskórnym z początkowym dawkowaniem wysycającym 150 mg w 0., 1., 2. i 3. tyg. a następnie 150 mg co 4 tyg. (Q4W), począwszy od 4. tyg. (N=185); 2) sekukinumabu bez dawki wysycającej, podawanego 150 mg co 4 tyg. (Q4W) od początku badania (N=184) i 3) placebo (N=186). Na terenie krajów Unii Europejskiej zalecane dawkowanie sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA wynosi 150 mg s.c., podawane początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w comiesięcznych dawkach podtrzymujących (ChPL Cosentyx). **Tym samym do niniejszej analizy włączono wyłącznie dane z badania PREVENT, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego z dawkowaniem zgodnych z ChPL Cosentyx**

(N=371). W badaniu EMBARK porównano skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu 50 mg/tydz. (N=106) z placebo (N=109) w populacji pacjentów z nr-axSpA, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W badaniu PREVENT pierwszym punktem końcowym było wystąpienie co najmniej 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS40) w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α w 16 tyg. badania. Wszystkie pozostałe punkty końcowe oceniane były w ogólnej populacji pacjentów w 16 tyg. i należały do nich: wystąpienie 40%-owej i 20% poprawy wg ASAS (odpowiednio ASAS40 i ASAS20), wystąpienie częściowej remisji wg ASAS (ASAS PR) oraz osiągnięcie co najmniej 20% poprawy w co najmniej 5 z 6 ocenianych domenach kryteriów odpowiedzi ASAS (ASAS 5/6). Ocenę aktywności choroby oceniano poprzez zmianę wskaźnika BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), wystąpienie co najmniej 50%-owej poprawy wskaźnika BASDAI (BASDAI50) oraz wystąpienie nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*). Wpływ leczenia na sprawność fizyczną oceniano za pomocą wskaźnika BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza generycznego SF-36 (ang. *Short Form-36*) odnoszącego się do Sumarycznej Komponenty Fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz chorobowo specyficznego kwestionariusza ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*). W badaniu oceniano eksploracyjne punkty końcowe takie jak zmiana liczby punktów ASDAS-CRP oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wg ASDAS-CRP oraz znaczącą poprawę wg ASDAS-CRP.

Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przeprowadzono wyłącznie dla danych pochodzących z faz badań kontrolowanych placebo tj. z 16 tyg. z badania sekukinumabu względem danych z 12 tyg. z badania etanerceptu.

W ramach przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego oraz danych dotyczących skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność sekukinumabu w ogólnej populacji pacjentów

Porównanie skuteczności sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=371)

w badaniu PREVENT skuteczność sekukinumabu 150 mg Q4W z dawką wysycającą (N=186) porównano ze standardową terapią/placebo (N=185). Wykazano, że stosowanie sekukinumabu w porównaniu z placebo po 16 tyg. leczenia wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi na leczenie ASAS zarówno w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej anty-TNF α (RR=1,42 [95%CI: 1,06; 1,91], p=0,021) jak i w ogólnej populacji (RR=1,43 [95%CI: 1,07; 1,91], p=0,016). W zakresie pozostałych punktów końcowych, odnoszących się do kryteriów odpowiedzi *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, w 16 tyg. leczenia wykazano istotną

statystycznie przewagę sekukinumabu względem placebo w zakresie wystąpienia odpowiedzi ASAS20 (RR=1,24 [95%CI: 1,02; 1,52], p=0,035), ASAS 5/6 (RR=1,69 [95%CI: 1,24; 2,31], p=0,001) i częściowej remisji wg ASAS (RR=3,09 [95%CI: 1,71; 5,59], p<0,001). Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się ze zmniejszeniem aktywności choroby wyrażonym przez statystycznie istotne zmniejszenie wskaźnika *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) (MD=-0,89 [95%CI: -1,46; -0,32], p=0,002) oraz istotnie większy odsetek chorych z co najmniej 50%-ową poprawą wskaźnika BASDAI (RR=1,78 [95%CI: 1,27; 2,49] p=0,001). Podobnie aktywność choroby wyrażona za pomocą *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), wyznaczonego na podstawie wysocze czułego oznaczenia stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), w 16 tyg. leczenia była statystycznie istotnie mniejsza podczas stosowania sekukinumabu względem placebo (MD=-0,55 [95%CI: -0,78; -0,32] p<0,001). Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS-CRP był 2,5-rza większy w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (RR=2,55 [95%CI: 1,45; 4,47] p=0,001). Terapia sekukinumabem wiązała się z istotnym obniżeniem poziomu CRP, które w 16 tyg. leczenia było niższe o 7,9 mg/L względem poziomu wyjściowego (MD=-5,48 [95%CI: -9,81; -1,15] p=0,014 vs placebo). Jednocześnie u pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano zahamowanie objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych. Średnia zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych wg skali *Berlin SI-joint oedema score* względem wartości początkowych w grupie leczonych sekukinumabem wyniosła -1,68 w porównaniu z -0,39 w grupie placebo (MD=-1,29 [95%CI: -1,84; -0,74], p<0,001). Równolegle w grupie sekukinumabu w porównaniu z placebo odnotowano poprawę sprawności fizycznej mierzonej *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) (MD=-0,74 [95%CI: -1,31; -0,17], p=0,011) oraz *Short Form-36* (SF-36) w Sumarycznej Komponente Fizycznej (MD=2,64 [95%CI: 0,70; 4,58], p=0,008). Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się również z poprawą jakości życia mierzoną za pomocą chorobowo-specyficznego kwestionariusza ASQoL (MD=-1,61 [95%CI: -2,76; -0,46], p=0,006).

Korzystny efekt względem placebo utrzymywał się podczas 52 tyg. leczenia sekukinumabem w większości ocenianych punktów końcowych. Istotną statystycznie przewagę sekukinumabu względem placebo odnotowano zarówno w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi ASAS40 (RR=1,78 [95%CI: 1,23; 2,56], p=0,002 w podgrupie nie leczonych wcześniej lekami anty-TNF α oraz RR=1,73 [95%CI: 1,21; 2,47] w ogólnej populacji) jak i wystąpienia 50%-owej poprawy BASDAI (RR=1,55 [95%CI: 1,08; 2,22], p=0,017). W grupie leczonych sekukinumabem w 52. tygodniu leczenia w porównaniu ze stanem początkowym obserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie: aktywności choroby mierzoną wskaźnikami BASDAI oraz ASDAS-CRP, sprawności fizycznej BASFI a także jakości życia. Zmiany wszystkich wymienionych indeksów i skal w 52. tyg. względem wartości początkowych były większe niż minimalne istotne klinicznie różnice dla nich wyznaczone w analizowanej populacji chorych. Ponadto w 52 tyg. leczenia sekukinumabem obserwowano dalsze obniżenie wartości hsCRP oraz objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowej.

Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie pośrednie) (1 RCT sekukinumab vs placebo, N=371; 1 RCT etanercept vs placebo, N=215)

Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazały zbliżoną skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA. Zarówno terapia sekukinumabem jak i etanerceptem wiązała się z podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, BASDAI 50 oraz

wystąpienia nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP podczas 12./16. tyg. leczenia. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa remisja wg ASAS był ok. 1,5-rza większy podczas leczenia sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem, jednak różnica pomiędzy lekami nie była istotna statystycznie (RR=1,49 [95%CI: 0,64; 3,47]). Sekukinumab w porównaniu z etanerceptem powodował podobną redukcję aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI oraz ASDAS-CRP a także poprawę sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI. Leczenie sekukinumabem i etanerceptem z podobną skutecznością powodowało obniżenie hsCRP. Pod względem jakości życia leczenie sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem nie różniło się istotnie statystycznie zarówno w zakresie średniej zmiany kwestionariusza generycznego SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej jak i kwestionariusza chorobowo specyficznego ASQoL.

6.2.2 Bezpieczeństwo sekukinumabu

Porównanie sekukinumabu ze standardową terapią/placebo (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=371)

Podczas 20-tygodniowej obserwacji leczenie sekukinumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wykazano natomiast, że terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się z tendencją do istotnie większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR=1,18 [95%CI: 1,00; 1,40], p=0,051). W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=2,44 [95%CI: 1,04; 5,75], p=0,041).

Skumulowany czas ekspozycji w grupie sekukinumabu, w całym okresie obserwacji badania PREVENT, był blisko 2,6-rza większy względem placebo i wyniósł odpowiednio 286,1 i 109,3 osobolat (Deodhar 2020). Po uwzględnieniu czasu ekspozycji na leczenie, względna częstość występowania jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie sekukinumabu była na zbliżonym poziomie co w grupie placebo tj.:

- 7,0 na 100 osobolat w grupie sekukinumabu w porównaniu do 7,3 na 100 osobolat w grupie placebo dla SAE (IRR=0,96, [95% CI: 0,42; 2,18]),
- 212,7 na 100-osobolat w grupie sekukinumabu w porównaniu do 200,1 na 100 osobolat dla AE (IRR=1,06, [95% CI: 0,84; 1,34]).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii sekukinumabem w całym okresie obserwacji należało zapalenie nosogardzieli (25,4 na 100 osobolat terapii), ból głowy (10,1 na 100 osobolat), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,6 na 100 osobolat), biegunka (8,8 na 100 osobolat). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ww. zdarzeń niepożądanych podczas terapii sekukinumabem w porównaniu z placebo. Długoterminowa terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania poważnych infekcji, choroby zapalnej jelit, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zapalenia błony naczyniowej oka.

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjentolat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok (ChPL Cosentyx). W trakcie badania PREVENT nie wykazano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych względem dotychczas obserwowanych AE, występujących podczas długoterminowego stosowania sekukinumabu w populacjach pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i ZZSK (Deodhar 2019, EMA 2020). Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Porównanie sekukinumabu z etanerceptem (porównanie pośrednie) (1 RCT sekukinumab vs placebo, N=371; 1 RCT etanercept vs placebo, N=224)

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu i etanerceptu było możliwe do przeprowadzenia wyłącznie w zakresie następujących punktów końcowych: poważnych zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poważnych infekcji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ryzyku wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych.

Pomimo dostępnych opcji leczenia nr-SpA, nadal identyfikowane są niezaspokojone potrzeby medyczne w tej populacji chorych. Terapia anty-TNF α zmniejsza aktywność choroby u pacjentów z nr-SpA, jednak nie wszyscy chorzy dobrze na nią odpowiadają lub tolerują. Brak skuteczności leczenia jest najczęstszą przyczyną przerywania/zmiany leczenia w grupie pacjentów, którzy otrzymali leczenie anty-TNF α (Glintborg 2013, Vidal 2018). Z tego względu konieczne jest poszerzanie dostępnych opcji terapeutycznych o nowe klasy leków biologicznych. Sekukinumab jest przeciwciałem monoklonalnym selektywnie wiążącym i neutralizującym cytokinę prozapalną interleukinę-17A (IL-17A), a nie receptorów dla IL-17, znajdujących się w różnych tkankach. Zahamowanie aktywności IL-17A hamuje więc uwalnianie innych cytokin prozapalnych i mediatorów uszkodzenia tkanek, zmniejszając w ten sposób procesy autoimmunologiczne w stawach (Appel 2011, Raychaudhuri 2012). Ponadto dodatkową korzyścią dla pacjentów jest stosowanie sekukinumabu raz w miesiącu względem cotygodniowych podań podskórnych etanerceptu (Enbrel®), co jest z jednej strony mniej obciążające dla pacjenta, a z drugiej wpływające na lepsze stosowanie się do zalecanej częstości dawkowania leku. Podawanie leku w cotygodniowych zastrzykach podskórnych może ograniczać jakość życia pacjenta, jednocześnie wymaga dostawania się pacjenta do częstszych wizyt w ośrodku prowadzącym leczenie.

6.3 Wyniki innych analiz

W ramach przeglądu systematycznego do dnia 29.10.2020 nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego oraz danych dotyczących skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych. Wyniki badania PREVENT zostały opublikowane równolegle w czasopiśmie recenzowanym oraz na stronie rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov we wrześniu 2020 roku i nie zostało ono jeszcze uwzględnione w przeglądach systematycznych.

7 Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że sekukinumab skutecznie zmniejszał nasilenie objawów i aktywność spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w trakcie 16 tyg. leczenia. W badaniu PREVENT wykazano, że leczenie sekukinumabem w porównaniu ze standardową terapią/placebo wiązało się ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi ASAS zarówno w populacji nie leczonych wcześniej anty-TNF α jak i w ogólnej populacji pacjentów. Stosowanie sekukinumabu wiązało się również z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ASAS20, ASAS 5/6 i częściowej remisji wg ASAS. W badaniu PREVENT zaobserwowano, że sekukinumab powodował istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wg BASDAI oraz ASDAS-CRP. Jednocześnie podczas terapii sekukinumabem następowało istotne obniżenie średniego poziomu CRP przy jednoczesnym zmniejszeniu objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych. Poprawa sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI oraz kwestionariuszem SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (ang. *SF-36 Physical Component Summary*) przekładała się na poprawę jakości życia, ocenianą za pomocą chorobowo-specyficznego kwestionariusza ASQoL. Korzystny efekt terapeutyczny leczenia sekukinumabem względem placebo utrzymywał się do 52 tyg. leczenia w większości ocenianych punktów końcowych.

Analiza danych z badania PREVENT wykazała, że sekukinumab w porównaniu z placebo był lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Terapia sekukinumabem wiązała się z częściej występującym zakażeniem górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenie nosa i gardła, zapalenie zatok), bólu głowy, zakażeniem dróg moczowych.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazywały na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA.

Sekukinumab jest alternatywą dla dotychczas stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii. Dawkowanie leku raz na miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest mniej obciążające dla pacjentów i umożliwia lepsze stosowanie się chorych do zalecanego dawkowania. Zwiększenie dostępności leków o nowym mechanizmie działania w leczeniu nieradiograficznej spondyloartropatii umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych sekukinumabu

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Medline (PubMed) na dzień 29.10.2020.

1.	Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]	14 792
2.	Spondylitis, Ankylosing[Text Word]	14 828
3.	Ankylosing Spondylitis[Text Word]	14 342
4.	Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]	100
5.	Spondyloarthritis Ankylopoietica[Text Word]	10
6.	Rheumatoid Spondylitis[Text Word]	135
7.	Spondylitis, Rheumatoid[Text Word]	55
8.	Spondylarthritis Ankylopoietica[Text Word]	67
9.	Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]	397
10.	Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]	1
11.	Bechterew* Disease[Text Word]	487
12.	Marie Struempell Disease[Text Word]	2
13.	axial spondyloarthritis[Text Word]	1 496
14.	axial SpA[Text Word]	494
15.	axSpA[Text Word]	764
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	20 238
17.	secukinumab[Supplementary Concept]	535
18.	secukinumab[Text Word]	1 192
19.	AIN 457[Text Word]	4
20.	AIN457[Text Word]	22
21.	AIN-457[Text Word]	4
22.	Cosentyx[Text Word]	31
23.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1 195
24.	#16 AND #23	188

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Embase na dzień 29.10.2020.

1.	'spondylitis, ankylosing':ti,ab,kw	263
2.	'ankylosing spondylitis':ti,ab,kw	23 908
3.	'ankylosing spondyloarthritis':ab,ti,kw	153
4.	'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab,kw	10
5.	'rheumatoid spondylitis':ti,ab,kw	152

6.	'spondylitis, rheumatoid':ti,ab,kw	88
7.	'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab,kw	71
8.	'ankylosing spondylarthritis':ti,ab,kw	476
9.	'ankylosing spondylarthritis':ti,ab,kw	2
10.	'bechterew* disease':ti,ab,kw	50
11.	'marie struempell disease':ti,ab,kw	3
12.	'axial spondyloarthritis':ti,ab,kw	3 438
13.	'axial spa':ti,ab,kw	1 376
14.	'axspa':ti,ab,kw	2 361
15.	#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	26 989
16.	'secukinumab':ti,ab,kw	2 441
17.	'ain 457':ti,ab,kw	5
18.	'ain457':ti,ab,kw	68
19.	'ain-457':ti,ab,kw	5
20.	'cosentyx':ti,ab,kw	35
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	2 454
22.	#15 AND #21	484
23.	#15 AND #21 AND [embase]/lim	468

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Cochrane na dzień 29.10.2020.

1.	(Spondylitis, Ankylosing):ti,ab,kw	1 992
2.	(Ankylosing Spondylitis):ti,ab,kw	1 992
3.	(Ankylosing Spondyloarthritis):ti,ab,kw	545
4.	(Spondyloarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	0
5.	(Rheumatoid Spondylitis):ti,ab,kw	384
6.	(Spondylitis, Rheumatoid):ti,ab,kw	384
7.	(Spondylarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	1
8.	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	352
9.	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	2
10.	(Bechterew* Disease):ti,ab,kw	7
11.	(Marie Struempell Disease):ti,ab,kw	0
12.	(axial spondyloarthritis):ti,ab,kw	529
13.	(axial SpA):ti,ab,kw	198
14.	(axSpA):ti,ab,kw	246
15.	#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	2 193
16.	(secukinumab):ti,ab,kw	794
17.	(AIN 457):ti,ab,kw	2
18.	(AIN457):ti,ab,kw	157
19.	(AIN-457):ti,ab,kw	0

20.	(Cosentyx):ti,ab,kw	45
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	839
22.	#15 AND #21	175

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych etanerceptu

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Medline (PubMed) na dzień 29.10.2020.

1.	Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]	14 792
2.	Spondylitis, Ankylosing[Text Word]	14 828
3.	Ankylosing Spondylitis[Text Word]	14 342
4.	Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]	100
5.	Spondyloarthritis Ankylopoietica[Text Word]	10
6.	Rheumatoid Spondylitis[Text Word]	135
7.	Spondylitis, Rheumatoid[Text Word]	55
8.	Spondylarthritis Ankylopoietica[Text Word]	67
9.	Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]	397
10.	Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]	1
11.	Bechterew* Disease[Text Word]	487
12.	Marie Struempell Disease[Text Word]	2
13.	axial spondyloarthritis[Text Word]	1 496
14.	axial SpA[Text Word]	494
15.	axSpA[Text Word]	764
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	20 238
17.	etanercept[Supplementary Concept]	5 879
18.	etanercept[Text Word]	8 697
19.	TNFR-Fc Fusion Protein[Text Word]	23
20.	Fusion Protein, TNFR-Fc[Text Word]	28
21.	TNFR Fc Fusion Protein[Text Word]	23
22.	Erelzi[Text Word]	16
23.	Enbrel[Text Word]	323
24.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	8 777
25.	#16 AND #24	945
26.	randomized controlled trial[pt]	517 127
27.	controlled clinical trial[pt]	606 172
28.	randomized[tiab]	538 929
29.	placebo[tiab]	218 008
30.	drug therapy[sh]	2 247 153
31.	randomly[tiab]	344 241

32.	trial[tiab]	61 979
33.	groups[tiab]	2 137 981
34.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4 893 876
35.	#25 AND 34	783

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie EMBASE na dzień 29.10.2020.

1.	'spondylitis, ankylosing':ti,ab,kw	263
2.	'ankylosing spondylitis':ti,ab,kw	23 908
3.	'ankylosing spondyloarthritis':ab,ti,kw	153
4.	'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab,kw	10
5.	'rheumatoid spondylitis':ti,ab,kw	152
6.	'spondylitis, rheumatoid':ti,ab,kw	88
7.	'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab,kw	71
8.	'ankylosing spondylarthritis':ti,ab,kw	476
9.	'ankylosing spondylarthritis':ti,ab,kw	2
10.	'bechterew* disease':ti,ab,kw	50
11.	'marie struempell disease':ti,ab,kw	3
12.	'axial spondyloarthritis':ti,ab,kw	3 438
13.	'axial spa':ti,ab,kw	1 376
14.	'axspa':ti,ab,kw	2 361
15.	#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	26 989
16.	'etanercept':ti,ab,kw	14 930
17.	'tnfr-fc fusion protein':ti,ab,kw	47
18.	'fusion protein, tnfr-fc':ti,ab,kw	34
19.	'tnfr fc fusion protein':ti,ab,kw	47
20.	'erelzi':ti,ab,kw	17
21.	'enbrel':ti,ab,kw	617
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	15 194
23.	#15 AND #22	1 873
24.	'clinical trial (topic)'/exp	335 263
25.	'controlled study'/exp	7 919 299
26.	'double blind procedure'/exp	177 346
27.	'single blind procedure'/exp	40 497
28.	'randomized controlled trial'/exp	627 147
29.	'controlled clinical trial'/exp	799 067
30.	'randomization'/exp	88 431
31.	randomized	1 142 571
32.	randomly	455 156
33.	random* AND allocation*	18 737
34.	'control group'/exp	108 336
35.	rct	44 014

36.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	8 712 519
37.	#23 AND #36	795
38.	#23 AND #36 AND [embase]/lim	777

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie EMBASE na dzień w bazie Cochrane na dzień 29.10.2020.

1.	(Spondylitis, Ankylosing):ti,ab,kw	1 992
2.	(Ankylosing Spondylitis):ti,ab,kw	1 992
3.	(Ankylosing Spondyloarthritis):ti,ab,kw	545
4.	(Spondyloarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	0
5.	(Rheumatoid Spondylitis):ti,ab,kw	384
6.	(Spondylitis, Rheumatoid):ti,ab,kw	384
7.	(Spondylarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	1
8.	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	352
9.	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	2
10.	(Bechterew* Disease):ti,ab,kw	7
11.	(Marie Struempell Disease):ti,ab,kw	0
12.	(axial spondyloarthritis):ti,ab,kw	529
13.	(axial SpA):ti,ab,kw	198
14.	(axSpA):ti,ab,kw	246
15.	#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	2 193
16.	(etanercept):ti,ab,kw	2 171
17.	(TNFR-Fc Fusion Protein):ti,ab,kw	33
18.	(Fusion Protein, TNFR-Fc):ti,ab,kw	33
19.	(TNFR Fc Fusion Protein):ti,ab,kw	37
20.	(Erelzi):ti,ab,kw	0
21.	(Enbrel):ti,ab,kw	239
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2 197
23.	#15 AND #22	275
24.	#23 in Clinical Trials	224

8.3 Kryteria Cook'a

Tab. 46. Kryteria Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane za adreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- 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
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie 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 (dla wszystkich kryteriów niskie)
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny niejasne)
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny wysokie)

8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Betts 2016	Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, Ganguli A. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. <i>Rheumatol Ther.</i> 2016 Dec;3(2):323-336.	dotyczy ZZSK
Cohen 2016	Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis	dotyczy ZZSK
Karmacharya 2020	Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, Myasoedova E, Crowson CS, Wright K, Davis JM 3rd. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020 May;72(5):733-749.	dotyczy ZZSK
Machado 2018	Machado AR, Rodrigues Manica S, Leite Silva J, Pimentel-Santos F, Tavares Costa J, Vieira-Sousa E. The Effect of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Targeting Disease Remission in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2018; 70 (suppl 10).	abstrakt konferencyjny
Ríos Rodriguez 2017	Ríos Rodriguez V, Poddubnyy D. Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis: current evidence and place in therapy. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis.</i> 2017 Aug;9(8):197-210.	brak cech przeglądu systematycznego (przeanalizowano tylko 1 bazę danych)
Rodrigues 2019	Rodrigues Manica S, Leite Silva J, Machado AR, Coelho C, Duarte J, Vieira-Sousa E, Tavares Costa J, Pimentel-Santos F. The Effect of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patient Reported Outcomes in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review and a Call for Action [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2018; 70 (suppl 10).	abstrakt konferencyjny
Sepriano 2016	Efficacy and safety of biological therapy and target synthetic DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the asas/earl recommendations for the management of axial spondyloarthritis	dotyczy ZZSK

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Wang 2018	Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018 Feb;37(2):439-450.	dotyczy ZZSK
Ward 2019	2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis	brak badań dotyczących sekukinumabu w nr-ax SpA
Wndling 2018	Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Saraux A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2018 May;85(3):275-284.	brak badań dotyczących sekukinumabu w nr-ax SpA

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych sekukinumabu

Kod badania	Referencja
Deodhar 2020	Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. Arthritis Rheumatol. 2020 Aug 7.
NCT02696031	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (PREVENT). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02696031?term=NCT02696031&draw=2&rank=1 [dostęp: 06.11.2020]

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych sekukinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Deodhar 2019	Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Secukinumab 150 mg Significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10).	abstrakt konferencyjny dotyczący badania PREVENT
NCT03136861	SKIPPAIN - Speed of Onset of SecuKinumab-Induced Relief From Pain in Patients With Axial Spondyloarthritis (SKIP-PAIN). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03136861?term=NCT03136861&draw=2&rank=1	nieodpowiednia populacja - do badania włączano zarówno pacjentów z nr-axSpA jak i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Poddubnyy 2020	Poddubnyy D, Hammel L, Heyne M, Veit J, Jentzsch C, Baraliakos X. Treat-to-target strategy with secukinumab as a first-line biological disease modifying anti-rheumatic drug compared to standard-of-care treatment in patients with active axial spondyloarthritis: protocol for a randomised open-label phase III study, AScalate. BMJ Open. 2020 Sep 30; 10(9): e039059.	protokół badania klinicznego

8.8 Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej sekukinumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Gentileschi 2018	Gentileschi S, Vitale A, Rigante D, et al. Prompt Clinical Response to Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis: Real Life Observational Data from Three Italian Referral Centers. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2018 Jul;20(7):438-441.	Nieodpowiednia populacja. 66% pacjentów miało zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu radiograficznym. Wyniki analizowano dla całej populacji bez względu na postać choroby.
Gentileschi 2020	Gentileschi S, Rigante D, Sota J, et al. Long-Term Effectiveness of Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis. <i>Mediators Inflamm.</i> 2020 Mar 31;2020:6983272.	Nieodpowiednia populacja. 66% pacjentów miało zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu radiograficznym. Wyniki analizowano dla całej populacji bez względu na postać choroby.
Michelsen 2020	Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. <i>RMD Open.</i> 2020 Sep;6(3):e001280.	Nieodpowiednia populacja. Dane analizowano łącznie dla radiograficznej i nieradiograficznej axSpA. Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne ASAS, u których nie było zmian radiograficznych wyniósł 5% (97/1860)
Micheroli 2020	Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020 Sep;79(9):1203-1209.	Nieodpowiednia populacja. Odsetek pacjentów, którzy mieli zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu radiograficznym wyniósł 46,7%. Wyniki analizowano dla całej populacji bez względu na postać choroby.

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych etanerceptu

Kod badania	Referencja
Dougados 2014	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MMJ, 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.
Dougados 2015	Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Oct;42(10):1835-41.
NCT01258738	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early

Kod badania	Referencja
	Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes (EM-BARK). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01258738?term=NCT01258738&draw=2&rank=1&view=results [dostęp: 06.11.2020]

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych etanerceptu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Almirall 2014	Almirall M, López-Velandia JG, Maymó J. Ausencia de progresión radiológica a los 2 años en una cohorte de pacientes con espondiloartritis axial no radiológica tratados con terapia anti-TNF. <i>Reumatol Clin.</i> 2014; 10: 134-135.	list do redakcji
Bosch 2019	Bosch FVD, Wei JC, Nash P, et al. FRI0417 Etanercept Treatment In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis And An Inadequate Response To Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Period 1 Results From The Re-Embark Trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2019; 78:896-897.	abstrakt konferencyjny
Brown 2017	Brown MA, Bird PA, Robinson PC, Mease PJ, Bosch FVD, Surian C, Jones H, Szumski A, Marshall L, Wiid Z, Dougados M. Evaluation of the effect of baseline MRI sacroiliitis and C reactive protein status on etanercept treatment response in non-radiographic axial spondyloarthritis: a post hoc analysis of the EMBARK study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018 Jul; 77(7): 1091-1093.	analiza post hoc
Can 2018	Can G, Dalkilic E, Pehlivan Y, et al. AB0835 Comparison of long term anti-tnf survival in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis; data from turkbio registry. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018; 77:1545-1546.	abstrakt konferencyjny
Dougados 2017a	Dougados M, Logeart I, Szumski A, Coindreau J, Jones H. Evaluation of whether extremely high enthesitis or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores suggest fibromyalgia and confound the anti-TNF response in early non-radiographic axial spondyloarthritis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2017 May-Jun; 35 Suppl 105(3):50-53. Epub 2017 Feb 23.	analiza post-hoc
Dougados 2017b	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Lenaerts J, van den Bosch F, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych WP. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2017 Oct; 69(10):1590-1598.	dotyczy skuteczności z fazy otwartej badania EMBARK
Dougados 2020	Dougados M, van der Heijde D, Tsai WC, Saaibi D, Marshall L, Jones H, Pedersen R, Vlahos B, Tarallo M. Relationship between disease activity status or clinical response and patient-reported outcomes in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: 104-week results from the randomized controlled EMBARK study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020 Jan 3; 18(1):4.	analiza post-hoc
Glintborg 2019	Glintborg B, Lindström U, Giuseppe DD, et al. Op0236 Similar One-Year Treatment Retention Of Originator And Biosimilar Etanercept. Results Of A Nordic Collaboration Including 1015 Patients With Spondyloarthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2019; 78:196-197.	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Horneff 2015	Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, Ganser G, Huppertz H. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 May;67(8):2240-9.	podtyp zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
Huang 2011	Huang Z, Cao J, Li T, Zheng B, Wang M, Zheng R. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul-Aug;29(4):642-9. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21906429.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa miejscowego wstrzyknięcia etanerceptu pod kontrolą USG do przyczepów ścięgniastych pacjentów cierpiących na AS; porównanie etanerceptu z betametazonem
Lopalco 2018	Lopalco G, Venerito V, Cantarini L, et al AB0836 Drug retention rate of the first tnf inhibitor in radiographic and non radiographic axial spondyloarthritis: data from a multicenter study <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018;77:1546.	abstrakt konferencyjny
Lubrano 2014	Lubrano E, Perrotta F, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, Olivieri I, Punzi L, Salvarani C. Remission in nonradiographic axial spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor- α drugs: an Italian multicenter study. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Feb;42(2):258-63.	zbadanie możliwości uzyskania częściowej remisji wśród pacjentów z nr-axSpA w porównaniu z AS leczonych inhibitorami TNF
Lubrano 2016	Lubrano E, Massimo Perrotta F, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, Punzi L, Olivieri I, Salvarani C, Marchesoni A. Predictors of Loss of Remission and Disease Flares in Patients with Axial Spondyloarthritis Receiving Anti-tumor Necrosis Factor Treatment: A Retrospective Study. <i>J Rheumatol.</i> 2016 Aug;43(8):1541-6. doi: 10.3899/jrheum.160363. Epub 2016 Jun 1. Erratum in: <i>J Rheumatol.</i> 2016 Sep;43(9):1772.	ocena czynników predykcyjnych wpływających na utratę remisji i zaostrezenie choroby wśród pacjentów z axSpA otrzymujących leczenie inhibitorami TNF
Maksymowych 2016	Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Jul;75(7):1328-35.	dotyczy skuteczności z fazy otwartej badania EMBARK
Maksymowych 2017	Maksymowych W.P., Wichuk S., Dougados M. et al. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. <i>Arthritis Res Ther</i> 19, 126 (2017).	analiza post-hoc
Maksymowych 2018	Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, et al Modification of structural lesions on MRI of the sacroiliac joints by etanercept in the EMBARK trial: a 12-week randomised placebo-controlled trial in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018;77:78-84.	analiza post-hoc
Poddubnyy 2015	Poddubnyy D, Song I, Hermann K, et al THU0200 Sustained and Similar Clinical Response to Etanercept After 6 Years of Treatment in Patients with Non-radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: Long-term Results of the Esther Trial <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015;74:267-268.	abstrakt konferencyjny
Rodriguez 2019	Ríos Rodríguez V, Hermann KG, Weiß A, Listing J, Haibel H, Althoff C, Proft F, Behmer O, Sieper J, Poddubnyy D. Progression of Structural Damage in the Sacroiliac Joints in Patients With Early Axial Spondyloarthritis During Long-Term Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment: Six-Year Results of	ocena radiologicznej progresji w stawach krzyżowo-biodrowych i identyfikacja jej predyktorów w

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Continuous Treatment With Etanercept. Arthritis Rheumatol. 2019 May;71(5):722-728.	trakcie leczenia etanerceptem wśród pacjentów z wczesną axSpA; porównanie etanerceptu z sulfasalazyną
Sieper 2014	Sieper, J. et al. "SAT0350 Quality of Life with Etanercept in Early Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24 and 48-Week Data from A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." Annals of the Rheumatic Diseases 73 (2014): 719 - 719.	abstrakt konferencyjny
Sieper 2015	Sieper J, Jones H, Bukowski J, et al THU0209 Responder vs Non-Responder Baseline Characteristics and Early Response in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:271-272.	abstrakt konferencyjny
Song 2011	Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Weiss A, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1257-63.	zbadanie związku pomiędzy aktywnymi zmianami zapalnymi i rozwojem nowych zmian przewlekłych wśród pacjentów z wczesną axSpA leczonych etanerceptem lub sulfasalazyną
Song 2014	Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Buß B, Freundlich B, Lange E, Alten R, Rudwaleit M, Sieper J. Consistently Good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. J Rheumatol. 2014 Oct;41(10):2034-40.	odpowiedź kliniczna u pacjentów z wczesną axSpA po 3 latach ciągłego leczenia etanerceptem w porównaniu z sulfasalazyną
Song 2015	Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Lange E, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: data of the ESTHER trial. Rheumatology (Oxford). 2015 Feb;54(2):257-61.	ocena stopnia zapalenia kości u pacjentów po długim okresie leczenia etanerceptem w porównaniu do sulfasalazyny
Vlam 2017	Vlam KD, Burden A, Dilleen M, et al THU0375 Characteristics associated with improvements in SPARCC SIJ and asdas scores in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis treated with etanercept Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:347-348.	abstrakt konferencyjny
Wallman 2017	Wallman JK, Jöud A, Olofsson T, Jacobsson LTH, Bliddal H, Kristensen LE. Work disability in non-radiographic axial spondyloarthritis patients before and after start of anti-TNF therapy: a population-based regional cohort study from southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2017 May 1;56(5):716-724.	analiza dni bez pracy przed i po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF wśród pacjentów z nr-axSpA
Wei 2016	Wei JC, Tsai WC, Citera G, Kotak S, Llamado L. Efficacy and safety of etanercept in patients from Latin America, Central Europe and Asia with early non-radiographic axial spondyloarthritis. Int J Rheum Dis. 2018 Jul;21(7):1443-1451.	analiza post-hoc dot. badania EMBARK, dotycząca skuteczności etanerceptu w wybranych krajach
Weiß 2014	Weiß A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. Arthritis Res Ther. 2014 Jan 30;16(1):R35.	korelacja między poprawą wyników, a stanem zapalnym wśród pacjentów z axSpA leczonych etanerceptem lub adalimumabem
Zhao 2019	Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, Yoshida K, Moots RJ, Goodson NJ, Solomon DH. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United	porównanie chorób współistniejących wśród pacjentów z AS i nr-axSpA z różnymi metodami leczenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	States. Rheumatology (Oxford). 2019 Nov 1; 58(11):2025-2030.	

8.11 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.11.1 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

- Tak określił/a/by Pan/Pani w skali od 0 do 10 objawy związane z ZZSK:
Wszystkie pytania dotyczą ostatniego tygodnia

nasilenie bólu szyi, pleców lub bioder	<input type="range" value="0"/>
czas trwania sztywności porannej	<input type="range" value="0"/>
ogólne nasilenie choroby w ciągu ostatniego tygodnia	<input type="range" value="0"/>
nasilenie bólu lub obrzęku innych stawów (poza szyję, plecami i stawami biodrowymi)	<input type="range" value="0"/>
CRP	<input type="text" value=""/> mg/l
OB	<input type="text" value=""/> mm/h

ASDAS - CRP

ASDAS - OB

Źródło: *Medycyna Praktyczna*. Kalkulatory. ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) <https://www.mp.pl/kalkulatory/160312,asdas-ankylosing-spondylitis-disease-activity-score> [dostęp: 05.08.2020]

Wskaźnik ASDAS można również obliczyć samodzielnie wg wzoru, gdzie poszczególne wartości, poza stężeniem CRP, wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub 10-punktowej skali numerycznej (ASDAS):

$ASDAS-CRP = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \ln(CRP + 1)$.

8.11.2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
Reprinted with permission³⁶

BASDAI

The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

PLEASE PLACE A MARK ON EACH LINE BELOW TO INDICATE YOUR ANSWER TO EACH QUESTION, RELATING TO THE PAST WEEK

(1) How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?

NONE _____ VERY SEVERE

(2) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

NONE _____ VERY SEVERE

(3) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

NONE _____ VERY SEVERE

(4) How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to touch or pressure?

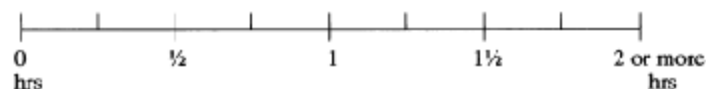
NONE _____ VERY SEVERE

(5) How would you describe the overall level of morning stiffness you have had from the time you wake up?

NONE _____ VERY SEVERE

(6) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

NONE _____ VERY SEVERE



Źródło: McDermaid 2000

8.11.3 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Wskaźnik BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS) od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności).

Table 3 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Activity Index.
Reprinted with permission³⁷

PLEASE DRAW A MARK ON EACH LINE BELOW TO INDICATE YOUR LEVEL OF ABILITY WITH EACH OF THE FOLLOWING ACTIVITIES DURING THE LAST WEEK.

N.B. An aid is a piece of equipment which helps you to perform an action of movement.

Example

EASY _____ IMPOSSIBLE

1) Putting on your socks or tights without help or aids (e.g. sock aid).

EASY _____ IMPOSSIBLE

2) Bending forward from the waist to pick up a pen from the floor without aid.

EASY _____ IMPOSSIBLE

3) Reaching up to a high shelf without help or aids (e.g. helping hand).

EASY _____ IMPOSSIBLE

4) Getting up out of an armless dining room chair without using your hands or any other help.

EASY _____ IMPOSSIBLE

5) Getting up off the floor without help from lying on your back.

EASY _____ IMPOSSIBLE

6) Standing unsupported for 10 minutes without discomfort.

EASY _____ IMPOSSIBLE

7) Climbing 12–15 steps without using a handrail or walking aid. **One foot on each step.**

EASY _____ IMPOSSIBLE

8) Looking over your shoulder without turning your body.

EASY _____ IMPOSSIBLE

9) Doing physically demanding activities (e.g. physiotherapy exercises, gardening or sports).

EASY _____ IMPOSSIBLE

10) Doing a full days activities whether it be at home or at work.

EASY _____ IMPOSSIBLE

Źródło: McDermaid 2000

8.11.4 Ankylosing Spondylitis Quality of Life

Please read each item carefully and tick the **one** response that applies best to you **at the moment**

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. My condition limits the places I can go | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 2. I sometimes feel like crying | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 3. I have difficulty dressing | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 4. I struggle to do jobs around the house | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 5. It's impossible to sleep | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 6. I am unable to join in activities with my friends/family | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 7. I am tired all the time | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 8. I have to keep stopping what I am doing to rest | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |
| 9. I have unbearable pain | Yes <input type="checkbox"/> |
| | No <input type="checkbox"/> |

- | | | |
|--|-----|--------------------------|
| 10. It takes a long time to get going in the morning | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 11. I am unable to do jobs around the house | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 12. I get tired easily | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 13. I often get frustrated | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 14. The pain is always there | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 15. I feel I miss out on a lot | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 16. I find it difficult to wash my hair | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 17. My condition gets me down | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |
| 18. I worry about letting people down | Yes | <input type="checkbox"/> |
| | No | <input type="checkbox"/> |

Źródło: European League Against Rheumatism. Outcome measure library <http://oml.eular.org/index.cfm> [dostęp: 05.08.2020]

8.12 Przegląd systematyczny badań klinicznych etanerceptu

8.12.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych:

- MEDLINE (PubMed): do 29.10.2020,
- EMBASE (EMBASE.com): do 29.10.2020,
- Cochrane Library: do 29.10.2020.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza () a następnie sprawdzona przez drugiego (). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ().

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.12.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań etanerceptu w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ().

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących etanerceptu przedstawiono na Ryc. 6.

Do dnia 29.10.2020 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie kliniczne (EMBARK), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) opisane:

- w 2 artykułach z czasopism recenzowanych, które dotyczyły analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu z 24 tyg. obserwacji (Dougados 2014) oraz analizy

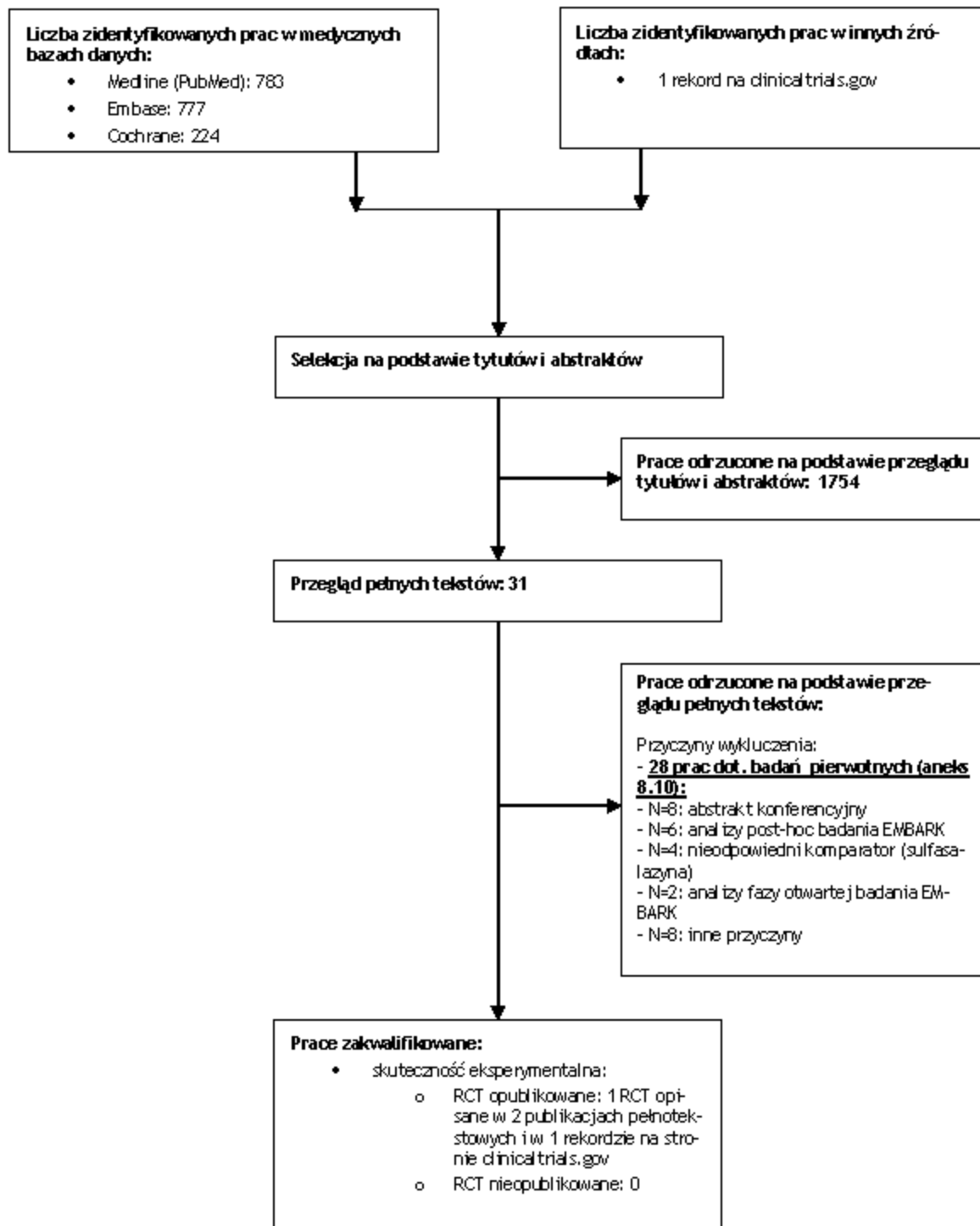
wyników z 92 tyg. obserwacji, w którym zaprezentowano wyniki jakości życia (Dougados 2015),

- na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov (badanie NCT01258738).

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnych Dougados 2014 i Dougados 2015, a jeżeli istniała taka konieczność to dodatkowo uzupełniano wyniki pochodzące ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.

Włączone badania etanerceptu zestawiono w 8.9. Z analizy wykluczono inne publikacje dotyczące badania EMBARK, które dotyczyły analiz *post-hoc* lub fazy otwartej badania, podczas której wszyscy pacjenci stosowali leczenie etanerceptem. Listę odrzuconych publikacji badania EMBARK oraz innych badań etanerceptu, wraz z powodem odrzucenia zestawiono w aneksie 8.10.

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych etanerceptu włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 29.10.2020.



8.12.3 Metodologia badań etanerceptu włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (EMBARK). W badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu 50 mg/tydz. (N=106) z placebo (N=109) w populacji pacjentów z nr-axSpA, z brakiem odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ. Do badania włączano pacjentów, którzy spełniali kryteria diagnostyczne spondyloartropatii osiowej wg ASAS (Rudwaleit 2009) bez zmian radiologicznych. Okres obserwacji fazy podwójnie zaślepionej trwał 12 tyg., po którym badanie kontynuowano bez zaślepienia do 104 tyg. W fazie otwartej badania wszyscy chorzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg/tydz. w połączeniu z NLPZ.

W badaniu EMBARK analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną analizą ITT tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, u których oceniany parametr oceniano na początku badania i co najmniej raz w trakcie badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badania EMBARK podsumowano w Tab. 48 i Tab. 49.

Tab. 48. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego, dotyczące etanerceptu w leczeniu nr-axSpAa.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba-ność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji i schemat dawkowania (N)*	Porównanie (N)*	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)*	Metoda badania
EMBARK	50 ośrodków (Europa, Azja, Ameryka Południowa)	215	12 tyg. jako badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tyg.	Chorzy z nr-axSpA spełniający kryteria ASAS (Rudwaleit 2009), nieskutecznie leczeni NLPZ	etanercept 50 mg raz w tyg. + NLPZ (106**)	placebo + NLPZ (109**)	etanercept: 6 (5,7) w tym z powodu: - zdarzeń niepożądanych: 3 (2,8) - innych: 3^ (2,8) placebo: 3 (2,8) w tym z powodu: - zdarzeń niepożądanych: 1 (0,9) - innych: 2^ (1,8)	RCT, DB

RCT - randomizowane badanie kliniczne

DB - podwójnie zaślepione

* dotyczy randomizowanej fazy badania

** analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 111 pacjentów leczonych etanerceptem i 113 pacjentów z grupy placebo

^ Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały: chęć pacjenta, aby wycofać się z udziału w badaniu oraz naruszenie protokołu

Tab. 49. Charakterystyka badań pierwotnych komparatorów włączonych do przeglądu, dotyczące etanerceptu w leczeniu nr-axSpA - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EMBARK	II A	opisane	tak	superiority	mITT*	Pfizer Inc.

* skuteczność oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, u których oceniano początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru; bezpieczeństwo oceniono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku

8.12.4 Wiarygodność badań zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie EMBARK dotyczące stosowania etanerceptu w porównaniu z placebo w populacji z nr-axSpA, włączone do analizy klinicznej, było poprawnie zaprojektowanym, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją. Badanie EMBARK charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 50 i Tab. 51.

Tab. 50. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dotyczących etanerceptu, włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
EMBARK	Randomizacja 1:1 przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	Poprawne: badanie podwójnie zaślepione w fazie randomizowanej. Randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepione.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepione. Badacze oceniający wyniki MRI byli zaślepieni.	Różnica w odsetku pacjentów utraczonych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$. Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 51. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dotyczących etanerceptu, włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
EMBARK	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

8.12.5 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

W tabeli Tab. 52 zestawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych do badania EMBARK.

Do badania włączano pacjentów z wieku 18-50 lat, u których spełnione było kryteriów klasyfikacji ASAS spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (Rudwaleit 2009). Kryteria włączenia stanowiły aktywność choroby w skali BASDAI ≥ 4 punkty w skali VAS 0-10 oraz przewlekły ból pleców pomimo stosowania NLPZ przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania. Jako kryterium włączenia wskazano konieczność stosowania równoległe NLPZ w stałych dawkach przez cały okres trwania badania. Z badania wykluczano pacjentów ze zmianami w obrazie RTG, które spełniały zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK. Ponadto do badania nie włączano pacjentów z aktywnym lub występującym w ciągu ostatnich 6 mies. zapaleniem błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit oraz leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochinina.

Tab. 52. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań etanerceptu, włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EMBARK	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat i < 50 lat, - osiowa nr-axSpA5 - spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS. Objawy choroby występujące > 3 miesiące ale < 5 lat, - aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca ≥ 4 punkty (na skali VAS od 0 do 10 cm), - brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący > 4 tygodni), - przewlekły ból pleców i przy stosowaniu leków z grupy NLPZ w stałych, optymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania), - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, - badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi 	<ul style="list-style-type: none"> - aktywne, jednostronne zmiany zapalne 3-4 stopnia lub dwustronne ≥ 2 stopnia widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK, - wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 mies. przed rozpoczęciem badania, - aktywny lub przebyty w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit, - leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochinina w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania, - leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dobę lub równoważnej w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania, - dostawowe, dożylnie, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

8.12.6 Opis populacji

W Tab. 53 i Tab. 54 przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do badania EMBARK.

Średni wiek chorych w badaniu EMBARK wyniósł 32 lata. Mężczyźni stanowili średnio 63% włączonej populacji. Średni czas trwania objawów choroby wyniósł 2,5 roku. Odsetek pa-

cjentów z podwyższonym hsCRP wyniósł około 43% natomiast zmiany w obrazie MRI stwierdzono u około 81% pacjentów. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność antygenu HLA-B27 wyniósł około 71,2%.

Wyjściowy poziom aktywności choroby pacjentów włączonych do badania EMBARK był umiarkowany do wysokiego. Wyjściowa wartość wskaźnika BASDAI i ASDAS była na poziomie odpowiednio średnio 6,0 oraz 3,0 w skali VAS 0-10 cm. Pacjenci mieli znacznie upośledzone funkcjonowanie mierzone wskaźnikiem BASFI, który był na poziomie około 4,0 w skali VAS 0-10 cm. Ruchomość kręgosłupa mierzona indeksem BASMI wyniosła średnio 1,3 (w skali VAS 0-10 cm).

Tab. 53. Charakterystyka pacjentów z nr-axSpA z badania klinicznego dotyczącego etanerceptu, włączonego do analizy.

Badanie	Grupa badana (N)	Płeć męska n (%)	Wiek lata (SD)	Czas trwania objawów choroby lata (SD)	Obecność antygeny HLA-27 n (%)	hsCRP mg/l (SD)	Stratyfikacja wg obiektywnych miar stanu zapalnego n (%)		
							po dwyższone hsCRP*	MRI+	MRI+ lub po dwyższone hsCRP*
EMBARK	ETA 50 mg (106)	68 (64,1)	31,9 (7,8)	2,4 (1,9)	71 (67,0)	6,8 (10,6)	48 (45,3)	87 (82,1)	94 (88,7)
EMBARK	placebo (109)	62 (56,9)	32,0 (7,8)	2,5 (1,8)	83 (76,2)	6,4 (10,5)	44 (40,4)	87 (79,8)	95 (87,2)

* hsCRP > 3 mg/l

Tab. 54. Charakterystyka pacjentów z nr-axSpA z badania klinicznego dotyczącego etanerceptu, włączonego do analizy - cd.

Badanie	Grupa badana (N)	BASDAI* średnia (SD)	BASFI* średnia (SD)	BASMI* średnia (SD)	ASDAS-CRP* średnia (SD)	Nocny ból pleców*	Poziom sztywności porannej*	MASES† średnia (SD)	Liczba opuchniętych stawów‡	Liczba tkliwych stawów‡	LMPCh
EMBARK	ETA 50 mg (106)	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	1,4 (1,3)	3,0 (0,9)	5,5 (2,4)	6,5 (2,2)	3,1 (3,3)	0,9 (2,0)	3,3 (4,7)	21 (19,8)
EMBARK	placebo (109)	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	1,2 (1,3)	3,0 (1,0)	5,5 (2,4)	6,4 (2,2)	2,9 (3,1)	0,9 (2,2)	4,1 (6,2)	21 (19,3)

* - skala VAS 0-10 cm

† - skala 0-13

‡ - skala 0-44

BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) - Narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych dotyczących, z których każdy jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny. Wyższy wynik w skali BASMI odpowiada cięższemu stopniowi nasilenia ograniczenia ruchomości kręgosłupa u chorego.

MASES (ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) - skala dotycząca nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien, dotycząca oceny 13 przyczepów ścięgien. Im wyższy średni wynik tym większe nasilenie zapalenia.

LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby

8.12.7 Opis punktów końcowych

W tabeli Tab. 55 zestawiono pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu EMBARK. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odsetek pacjentów z 40%-ową poprawą wg kryteriów odpowiedzi ASAS w 12 tyg. Drugorzędownymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów uzyskujących 20%-ową poprawę wg ASAS, 50%-ową poprawę wg BASDAI, odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS oraz zmiany względem wartości wyjściowych skal nasilenia objawów choroby takich jak: ASDAS, BASFI, BADM, PGA i inne. Poszczególne skale i definicje punktów końcowych omówiono szczegółowo w rozdziale 4.2.1.4.

W badaniu EMBARK ponadto oceniono zmianę nasilenia zapalenia przyczepów ścięgnistych za pomocą wskaźnika MASES (ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), ocenę zmian zapalnych kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI za pomocą wskaźnika SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) oraz tkliwość i opuchnięcie stawów. Ze względu na brak analogicznych danych dla sekukinumabu niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków w zakresie tych punktów końcowych. Poglądowo zamieszczono wyniki skuteczności etanerceptu w porównaniu z placebo w zakresie ww. punktów końcowych.

Tab. 55. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
EMBARK	- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę wg kryteriów odpowiedzi ASAS w 12. tygodniu badania (ASAS40)	- odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20%-ową poprawę wg odpowiedzią (ASAS20), - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50%-ową poprawę w skali BASDAI (BASDAI 50), - zmiana w stosunku do wartości początkowej oceny wg: ASDAS-CRP, BASDAI, PGA aktywności choroby mierzonej skalą VAS, BASFI, BASMI, MASES, - zmiana stężenia hs-CRP, -zmiany oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI stawów krzyżowo-biodrowych (ang. sacroiliac joint score) oraz zmian zapalnych kręgosłupa w 12 tyg., - zmiana liczby opuchniętych oraz tkliwych stawów (skala od 0 do 44) - ogólny ból pleców w skali VAS (0-10 cm), - sztywność poranna pleców w skali VAS (0-10 cm) - odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR),* - odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6,*

Badanie	Piewszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		- jakość życia mierzona kwestionariuszem ASQoL i SF-36,* - zdarzenia niepożądane

* uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov dla badania NCT01258738 (EM-BARK)

8.12.8 Skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności etanerceptu z placebo podczas podwójnie zaślepionej fazy badania EMBARK, trwającej 12 tyg. Przedstawiono wyniki tylko dla tych punktów końcowych, które oceniano również w badaniu PREVENT.

8.12.8.1 Dychotomiczne punkty końcowe

W Tab. 56 zestawiono porównanie skuteczności etanerceptu z placebo podczas 12 tyg. leczenia w zakresie dychotomicznych punktów końcowych. Stosowanie etanerceptu w porównaniu z placebo wiązało się z statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi wg ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, częściowej remisji wg ASAS, nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP oraz odpowiedzi wg BASDAI50.

Tab. 56. Porównanie skuteczności etanerceptu z placebo w ogólnej populacji pacjentów w 12 tyg. badania EMBARK: dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy	Etanercept			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
ASAS 5/6*	35	105	33,3	11	109	10,1	<0,001	3,30 (1,77; 6,15) p<0,001	0,23 (0,13; 0,34) p<0,001
ASAS20	55	105	52,4	39	108	36,1	0,019	1,45 (1,06; 1,98) p=0,019	0,16 (0,03; 0,29) p=0,015
ASAS40	35	105	33,3	16	108	14,8	0,002	2,25 (1,33; 3,81) p=0,003	0,19 (0,07; 0,30) p=0,001
częściowa remisja wg ASAS*	26	105	24,8	13	109	11,9	0,021	2,08 (1,13; 3,82) p=0,019	0,13 (0,03; 0,23) p=0,014
nieaktywna choroba wg ASDAS-CRP	42	105	40,0	19	109	17,4	<0,001	2,29 (1,43; 3,68) p=0,001	0,23 (0,11; 0,34) p<0,001
BASDAI 50	46	105	43,8	26	109	23,9	0,002	1,84 (1,23; 2,74) p=0,003	0,20 (0,08; 0,32) p=0,002

* uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov dla badania NCT01258738 (EM-BARK)

8.12.8.2 Ciągłe punkty końcowe

W Tab. 57 zestawiono porównanie skuteczności etanerceptu z placebo podczas 12 tyg. leczenia w zakresie ciągłych punktów końcowych. Stosowanie etanerceptu w porównaniu z placebo wiązało się z statystycznie istotnie większą poprawą średniego wskaźnika aktywności fizycznej wg BASFI, średniego wyniku aktywności choroby wg ASDAS-CRP i redukcją poziomu hsCRP w 12 tyg. leczenia względem poziomu wyjściowego. Ponadto stosowanie etanerceptu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym zmniejszeniem zmian zapalnych kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w ocenie SPARCC, nasilenia zapalenia przyczepów

ścięgniętych w skali MASES, opuchnięcia stawów, ogólnej aktywności choroby w skali VAS, ogólnego bólu pleców i sztywności porannej pleców w skali VAS. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą etanerceptu a grupą placebo.

Tab. 57. Porównanie skuteczności etanerceptu z placebo w 12 tyg. badania EMBARK: ciągłe punkty końcowe.

Punkt końcowy	Etanercept			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
Punkty końcowe, w zakresie których możliwe było przeprowadzenie porównania pośrednie z sekukinumabem.							
zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL	-1,9	5,15	106	-1,4	5,22	109	-0,50 (-1,80; 0,89) p=0,480
zmiana oceny aktywności choroby wg BASDAI	-2,0	3,09	106	-1,3	3,13	109	-0,70 (-1,53; 0,13) p=0,100
zmiana oceny funkcjonowania wg BASFI	-1,4	2,06	106	-0,8	2,09	109	-0,60 (-1,15; -0,05) p=0,035
zmiana wyniku SF-36 PCS	6,2	10,30	106	3,8	9,40	109	2,49 (-0,24; 5,04) p=0,076
zmiana oceny aktywności choroby wg ASDAS-CRP	-1,1	1,03	106	-0,5	1,03	109	-0,60 (-0,63; -0,57) p<0,001
zmiana stężenia hsCRP (mg/l)	-3,0	11,33	106	0,1	3,13	109	-3,10 (-5,34; -0,86) p=0,007
Punkty końcowe, w zakresie których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z sekukinumabem (brak analogicznych pk w badaniu PREVENT)							
Zmiana wartości SPARCC (SI joints)	-3,80	0,70	106	-0,80	0,60	109	-3,00 (-3,17; -2,83) p<0,001
Zmiana wartości SPARCC (spinal score)	-2,1	0,50	106	-1,2	0,50	109	-0,90 (-1,03; -0,77) p<0,001
Zmiana nasilenia zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES	-1,4	0,3	106	-0,7	0,3	109	-0,70 (-0,78; -0,62) p<0,001
Opuchnięcie stawów	-0,6	0,1	106	-0,3	0,1	109	-0,30 (-0,33; -0,27) p<0,001
Tkliwość stawów	-1,6	0,4	106	-1,6	0,4	109	0,00 (-0,11; 0,11) p=1,000
Zmiana aktywności choroby mierzonej skalą VAS	-2,1	0,3	106	-1,3	0,3	109	-0,80 (-0,88; -0,72) p<0,001
Zmiana ogólnego bólu pleców w skali VAS (0-10 cm)	-2,0	0,3	106	-1,1	0,3	109	-0,90 (-0,98; -0,82) p<0,001
Zmiana poziomu sztywności porannej pleców w	-2,3	0,3	106	-1,4	0,3	109	-0,90 (-0,98; -0,82) p<0,001

Punkt końcowy	Etanercept			Placebo			MD (95% CI), p-value
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
sakli VAS (0-10 cm)							

8.12.9 Bezpieczeństwo etanerceptu

Poniżej przedstawiono porównanie bezpieczeństwa etanerceptu z placebo podczas podwójnie zaślepionej fazy badania EMBARK, trwającej 12 tyg. Przedstawiono wyniki tylko dla tych punktów końcowych, które oceniano również w badaniu PREVENT.

W Tab. 58 przedstawiono porównanie bezpieczeństwa etanerceptu z placebo podczas 12 tyg. obserwacji badania EMBARK. Analiza wykazała brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą etanerceptu a grupą placebo w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz poważnych infekcji.

Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa etanerceptu z placebo w 12 tyg. badania EMBARK.

Zdarzenie niepożądane	Etanercept			Placebo			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Poważne zdarzenie niepożądane	2	111	1,8	2	113	1,8	1,000	1,26 (0,97; 1,63) p=0,084	0,12 (-0,01; 0,25) p=0,080
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	63	111	56,8	51	113	45,1	0,085	1,02 (0,15; 7,10) p=0,986	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,986
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	3	111	2,7	1	113	0,9	0,367	3,05 (0,32; 28,92) p=0,330	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,305
Poważna infekcja	0	111	0,0	1	113	0,9	1,000	0,34 (0,01; 8,24) p=0,507	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,475

8.13 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych sekukinumabu włączonych do analizy

Tab. 59. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych, włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PREVENT Źródło finansowania: Novartis Pharma AG	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepiene</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane: niskie</p> <p>Typ analizy: analiza skuteczności - ITT, analiza bezpieczeństwa - mITT</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg. faza randomizowana</p> <p>Interwencja (N): 1) sekukinumab z dawką wysycającą 150 mg w tyg. 0., 1., 2. i 3. a następnie co 4 tyg. począwszy od 4 tyg. (185) 2) sekukinumab bez dawki wysycającej 150 mg co 4 tyg.* (184)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat spełniający kryteria ASAS dla axSpA: <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból pleców przez co najmniej 6 mies., • początek choroby w wieku < 45 lat i • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI z ≥ 1 cechą SpA lub • potwierdzona obecność ludzkiego antygenu leukocyтарnego B27 (HLA-B27) z ≥ 2 cechami spondyloartropatii, - obiektywne objawy stanu zapalnego (występowanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI i/lub stężenie hsCRP powyżej górnej granicy normy tj. > 5 mg/l), - aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 (0-10 cm), - ból kręgosłupa mierzony skalą BASDAI pyt. 2 ≥ 4 (0-10 cm), - ogólny ból pleców mierzony skalą VAS ≥ 40 (0-100 mm), - pacjenci wcześniej nie leczeni biologicznie lub niewystraszająca odpowiedź na nie więcej niż jeden lek anty-TNFα, - pacjenci, którzy byli leczeni anty-TNF (nie więcej niż jednym) mieli niewystarczającą odpowiedź na aktualne lub wcześniejsze leczenie w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 3 mies. przed randomizacją lub mieli nietolerancję na co najmniej jeden lek anty-TNFα - pacjenci musieli przyjmować co naj-mniej 2 różne NLPZ w najwyższej zalecanej dawce przez łącznie co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi lub przez < 4 tyg., jeśli leczenie musiało zostać wycofane z powodu nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań i in. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF, którzy osiągnęli co najmniej 40%-ową poprawę wg ASAS (ASAS40) w 16 tyg. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z ogólnej populacji badania, którzy osiągnęli co najmniej 40%-ową poprawę wg ASAS (ASAS40) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20% poprawę w 5 na 6 domen ASAS (ASAS 5/6) w 16 tyg. - zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali BASDAI, BASFI w 16 tyg. badania - zmiana w stosunku do wartości początkowej wartości hsCRP w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% poprawę w skali BASDAI (BASDAI50) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20%-ową poprawę wg ASAS (ASAS20) w 16 tyg. - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję wg ASAS (ASAS PR) w 16 tyg., - odsetek pacjentów, u których wystąpiła nieaktywna choroba wg ASDAS (ASDAS ID) w 52 tyg.,* - zmiana w stosunku do wartości początkowej punkcji Berlin Active Inflammatory Le-

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator (N): placebo w 0., 1., 2. i 3. tyg. a następnie co 4 tyg., począwszy od 4 tyg. (186)</p> <p>Liczebność populacji (N): 555 z czego do analizy włączono 371</p>	<ul style="list-style-type: none"> - radiograficzne dowody na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, spełniających zmodyfikowane nowojorskie kryteria dla ZZSK (modNY, ang. <i>modified New York criteria</i>), - aktywne trwające stany zapalne inne niż axSpA, w tym czynna choroba zapalna jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka, - aktywna infekcja ogólnoustrojowa w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, - trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub dowody zakażenia gruźlicą, - infekcja HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, - choroba limfoproliferacyjna lub jakiegokolwiek znany nowotwór złośliwy lub nowotwór jakiegokolwiek układu narządów w ciągu ostatnich 5 lat, - schorzenia (np. metaboliczne, hematologiczne, nerkowe i in.), które w opinii badacza osłabiają odporność pacjenta i/lub narażają pacjenta na niedopuszczalne ryzyko udziału w terapii immunomodulującej, - RTG lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej potwierdzający trwający proces zakaźny lub złośliwy, uzyskany w ciągu 3 mies. od badania przesiewowego, - poważne problemy zdrowotne lub choroby, w tym między innymi: niekontrolowane nadciśnienie ($\geq 160 / 95$ mmHg), zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg <i>New York Heart Association</i>), niekontrolowana cukrzyca lub bardzo zły stan funkcjonalny, - klinicznie znacząca choroby wątroby lub uszkodzenie wątroby, urazu nerek, kłębuszkowego zapalenia nerek lub brak jednej nerki w wywiadzie, - przyjmowanie leków przeciwbólowych o silnym działaniu (np. metadon, hydromorfon, morfina) i in. 	<p><i>Sions Scoring</i> w obrazie MRI w 16 tyg. badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36 w Sumarycznej Komponente Fizycznej (PCS) oraz kwestionariuszem ASQoL w 16 tyg., - zdarzenia niepożądane <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wg ASDAS (ASDAS CII) w 16 tyg., - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znaczącą poprawę wg ASDAS (ASDAS MI) w 16 tyg., - zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku ASDAS-CRP.
<p>EMBARK</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer Inc.</p>	<p>Typ badania: wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane: niskie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat i < 50 lat, - osiowa nr-axSpAS - spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS. Objawy choroby występujące > 3 miesiące ale < 5 lat, - aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca ≥ 4 punkty (na skali VAS od 0 do 10 cm), - brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący > 4 tygodni), - przewlekły ból pleców i przy stosowaniu leków z grupy NLPZ w 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę wg kryteriów odpowiedzi ASAS w 12. tygodniu badania (ASAS40) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20%-ową poprawę wg odpowiedzi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Typ analizy: analiza skuteczności i bezpieczeństwa MITT</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tyg.</p> <p>Interwencja (N): etanercept 50 mg raz w tyg. + NLPZ (106)</p> <p>Komparator (N): placebo + NLPZ (109**)</p> <p>Liczebność populacji (N): 215</p>	<p>stałych, optymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania),</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, - badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne, jednostronne zmiany zapalne 3-4 stopnia lub dwustronne ≥ 2 stopnia widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK, - wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 mies. przed rozpoczęciem badania, - aktywny lub przebyty w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit, - leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna lub hydroksychlorochinina w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania, - leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dobę lub równoważnej w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania, - dostawowe, dożylnie, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania. 	<p>(ASAS20),</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50%-ową poprawę w skali BASDAI (BASDAI 50), - zmiana w stosunku do wartości początkowej oceny wg: ASDAS-CRP, BASDAI, PGA aktywności choroby mierzonej skalą VAS, BASFI, BASMI, MASES, - zmiana stężenia hs-CRP, - zmiany oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI stawów krzyżowobiodrowych (ang. sacroiliac joint score) oraz zmian zapalnych kręgosłupa w 12 tyg., - zmiana liczby opuchniętych oraz tkliwych stawów (skala od 0 do 44) - odsetek pacjentów uzyskujących częściową remisję wg ASAS (ASAS PR), - odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS 5/6, - zdarzenia niepożądane

* grupa nie została włączona do analizy, ze względu na dawkowanie sekukinumabu niezgodne z ChPL Cosentyx.

8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 29.10.2020
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, Aneks 8.12
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.5 Aneks 8.12.3, 8.12.6
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.5, Aneks 8.12.6
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.6, 8.9
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Aneks 8.12.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, Aneks 8.12.3
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5 Aneks 8.12.8, 8.12.9
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	23
Ryc. 2. Przebieg badania PREVENT, dotyczącego porównania sekukinumabu z placebo u pacjentów z nr-axSpA bez zmian radiograficznych (Deodhar 2020, zmodyfikowano).	25
Ryc. 3. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek pacjentów nie leczonych wcześniej lekami anty-TNF α , u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 (Deodhar 2020, zmodyfikowano).	41
Ryc. 4. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek pacjentów z ogólnej populacji badania, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI 50 (Deodhar 2020, zmodyfikowano).	44
Ryc. 5. Skuteczność sekukinumabu w porównaniu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI w ogólnej populacji pacjentów (Deodhar 2020, zmodyfikowano).	47
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych etanerceptu włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 29.10.2020.....	92

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie porównania skuteczności sekukinumabu vs placebo, w ogólnej populacji pacjentów badania PREVENT - dychotomiczne punkty końcowe.	10
Tab. 2. Podsumowanie porównania skuteczności sekukinumabu vs placebo, w ogólnej populacji pacjentów badania PREVENT - ciągłe punkty końcowe.	10
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	16
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	18
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA.	26
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA – cd.	27
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania PREVENT, włączonego do analizy.	29
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	29
Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PREVENT.	30
Tab. 11. Punkty końcowe ocenianie w badaniu PREVENT, dotyczącym porównania sekukinumabu z placebo w populacji nr-axSpA.	32
Tab. 12. Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych sekukinumabu u pacjentów z nr-axSpA.	33
Tab. 13. Skale stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniu PREVENT.	34
Tab. 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania PREVENT.	37
Tab. 15. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu PREVENT.	38
Tab. 16. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.	41
Tab. 17. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.	42
Tab. 18. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 5/6.	42
Tab. 19. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z częściową remisją wg ASAS (ASAS PR).	43
Tab. 20. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI50.	43
Tab. 21. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z nieaktywną chorobą wg ASDAS-CRP (ASDAS-CRP ID).	44
Tab. 22. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wg ASDAS-CRP.	45
Tab. 23. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: odsetek chorych ze znaczną poprawą wg ASDAS-CRP.	45

Tab. 24. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI.	46
Tab. 25. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI	47
Tab. 26. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS-CRP.	48
Tab. 27. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana stężenia hs-CRP.....	49
Tab. 28. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowego w badaniu MRI wg skali <i>Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring</i>	49
Tab. 29. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana średniego wyniku SF-36 PCS.	50
Tab. 30. Porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zmiana średniego wyniku kwestionariusza ASQoL.	50
Tab. 31. Porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu z etanerceptem przez placebo w populacji nr-axSpA: dychotomiczne punkty końcowe.	51
Tab. 32. Porównanie pośrednie skuteczności sekukinumabu z etanerceptem przez placebo w populacji nr-axSpA: ciągłe punkty końcowe.	52
Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: poważne zdarzenia niepożądane.	53
Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.	54
Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	54
Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: pozostałe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 20 tyg. badania.....	54
Tab. 37. Porównanie sekukinumabu z placebo w badaniu PREVENT: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas całego okresu leczenia.	56
Tab. 38. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem przez placebo.....	57
Tab. 39. Działania niepożądane sekukinumabu obserwowane w badaniach klinicznych* oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu (ChPL Cosentyx).	58
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Medline (PubMed) na dzień 29.10.2020.	69
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Embase na dzień 29.10.2020.	69
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Cochrane na dzień 29.10.2020.	70
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie Medline (PubMed) na dzień 29.10.2020.	71

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie EMBASE na dzień 29.10.2020.	72
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych w bazie EMBASE na dzień w bazie Cochrane na dzień 29.10.2020.	73
Tab. 46. Kryteria Cook’a (Cook 1997).	73
Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	74
Tab. 48. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego, dotyczące etanerceptu w leczeniu nr-axSpAa.....	94
Tab. 49. Charakterystyka badań pierwotnych komparatorów włączonych do przeglądu, dotyczące etanerceptu w leczeniu nr-axSpA - cd.....	94
Tab. 50. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dotyczących etanerceptu, włączonych do analizy....	96
Tab. 51. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dotyczących etanerceptu, włączonych do analizy....	96
Tab. 52. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań etanerceptu, włączonych do analizy.....	97
Tab. 53. Charakterystyka pacjentów z nr-axSpA z badania klinicznego dotyczącego etanerceptu, włączonego do analizy.	99
Tab. 54. Charakterystyka pacjentów z nr-axSpA z badania klinicznego dotyczącego etanerceptu, włączonego do analizy - cd.	99
Tab. 55. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	100
Tab. 56. Porównanie skuteczności etanerceptu z placebo w ogólnej populacji pacjentów w 12 tyg. badania EMBARK: dychotomiczne punkty końcowe.	101
Tab. 57. Porównanie skuteczności etanerceptu z placebo w 12 tyg. badania EMBARK: ciągłe punkty końcowe.....	102
Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa etanerceptu z placebo w 12 tyg. badania EMBARK.	103
Tab. 59. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych, włączonych do analizy.	104

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Sekukinumab (Cosentyx®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- Appel 2011** Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(3): R95.
- ASAS** ASAS International Society. <https://www.asas-group.org/> [dostęp: 05.08.2020]
- ASDAS** ASAS International Society. ASDAS calculator <https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/> [dostęp: 27.10.2020]
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- ChPL Cosentyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Enbrel** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®
- ChPL Erelzi** Charakterystyka produktu leczniczego Erelzi®
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Davis 2007** Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-1057.
- Deodhar 2019** Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, Leonardi C, Porter B, Das Gupta A, Widmer A, Pricop L, Fox T. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 2;21(1):111.
- Deodhar 2020** Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug 7.
- Dougados 2014** 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. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.
- Dougados 2015** Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kottak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1835-41.
- Doward 2003** Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna S P, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a

- quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. October 2017.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Cosentyx. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0053/G https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 21.09.2020]
- EULAR OML** European League Against Rheumatism. Outcome measure library. Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) <http://oml.eular.org/index.cfm> [dostęp: 05.08.2020]
- Garrett 1994** Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286e91.
- Glintborg 2013** Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(7): 1149-1155.
- Jenks 2010** Jenks K, Treharne GJ, Garcia J, Stebbings S. The ankylosing spondylitis quality of life questionnaire: validation in a New Zealand cohort. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):361-366
- Kosinski 2000** Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE., Jr Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1478-1487.
- Lambert 2016** Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
- Lukas 2009** Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24.
- Machado 2011** Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
- Machado 2018** Machado PM, Landewé R, Heijde DV; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1539-1540.
- McDermaid 2000** McDermaid C, Mior S. Ankylosing spondylitis presenting to a chiropractic office: a report of two cases. *J Can Chiropr Assoc* 2000; 44(2)
- NCT01258738** Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes (EM-BARK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01258738?term=NCT01258738&draw=2&rank=1&view=results> [dostęp: 06.11.2020]

- NCT02696031** Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02696031?term=NCT02696031&draw=2&rank=1> [dostęp: 06.11.2020]
- Pavy 2005** Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005;32(1):80-85.
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals. EMA/PRAC/303951/2019. Adopted at the 11-14 June 2019 PRAC meeting. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en-0.pdf [dostęp: 03.11.2020]
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on safety signals. List of safety signals discussed since September 2012. Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section> [dostęp: 03.11.2020]
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Raychaudhuri 2012** Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK and Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem.* 2012; 359(1-2): 419-429.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Rudwaleit 2009** Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
- Sieper 2009** Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van der Heijde 2009** van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R124.
- van Tubergen 2015** van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A qualitative and psychometric analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(10):1842-1851.

- Vidal 2018** Vidal C, Lukas C, Combe B, et al. Poor efficacy of TNF inhibitors in non-radiographic axial spondyloarthritis in the absence of objective signs: A bicentric retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(4): 461-468.
- Zochling 2011** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-S58.