

Produkt leczniczy Cosentyx
(sekukinumab)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z *hidradenitis suppurativa* (HS)
– analiza kliniczna

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, czerwiec 2023



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa Tel./Fax: +48 22 37 54 758
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA DRAFTU ANALIZY	Czerwiec 2023 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Opublikowane przeglądy systematyczne ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analiz
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koncepcja analizy ▪ Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Metodyka.....	17
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	17
1.2. Pytanie kliniczne	18
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	19
1.4. Metody identyfikacji badań	21
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	22
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	23
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	24
1.6. Ocena jakości danych	24
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	24
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	25
1.7. Analiza ilościowa.....	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	26
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	26
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	26
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>).....	27
1.8. Metaanaliza statystyczna	27
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	27
1.8.2. Analiza heterogeniczności.....	27
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	28
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	28
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	30
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SECQ4W+SOC VS PL+SOC W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIDRADENITIS SUPPURATIVA W STOPNIU OD UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO – ANALIZA GŁÓWNA	34
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	34
4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej	35
4.3. Skuteczność kliniczna	38
4.3.1. Odpowiedź na leczenie wg HiSCR	41
4.3.2. Odpowiedź na leczenie AN50	41
4.3.3. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych	41

4.3.4.	Zaostrzenia choroby	41
4.3.5.	Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30	42
4.3.6.	Poprawa jakości życia wg DLQI	42
4.3.7.	Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)	42
4.4.	Bezpieczeństwo	43
4.4.1.	Zgony	55
4.4.2.	Utrata pacjentów z badania, rezygnacje z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT	55
4.4.3.	Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>adverse events by preferred term</i>)	55
4.4.4.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>System Organ Class</i>)	56
4.4.5.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESIs</i>)	56
4.4.6.	Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)	56
4.4.7.	Zakażenia grzybicze (<i>Candida</i>)	56
5.	analiza efektywności praktycznej	57
6.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	59
6.1.	Cel	59
6.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	59
6.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx [®]	60
6.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA	63
6.5.	Ocena bezpieczeństwa sekukinumabu w oparciu o dodatkowe dowody naukowe	66
6.5.1.	Badanie obserwacyjne <i>Fernandez-Crehuet 2023</i>	66
6.5.2.	Badanie obserwacyjne <i>Ribero 2021 i Reguía 2020</i>	68
6.5.3.	Bezpieczeństwo w badaniach jednoramiennych	69
6.5.4.	Opisy przypadków / serii przypadków	70
7.	Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej – jednoramienne badania kliniczne/Seria przypadków ...	73
8.	Ograniczenia	75
9.	Dyskusja	76
9.1.	Wyszukiwanie	76
9.2.	Wybór komparatora	77
9.3.	Wiarygodność zewnętrzna	78
9.4.	Wiarygodność wewnętrzna	79
9.5.	Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami	80
10.	Załączniki	81
10.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	81
10.2.	Diagram wyszukiwania publikacji	82
10.3.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	83

10.3.1.	Badanie <i>SUNSHINE</i>	83
10.3.2.	Badanie <i>SUNRISE</i>	90
10.3.3.	Wykresy typu forest plot (analiza główna) – 16 tygodni	97
10.4.	Długoterminowa ocena efektywności klinicznej dla sekukinumabu	114
10.4.1.	Skuteczność kliniczna	114
10.4.2.	Bezpieczeństwo	123
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
10.6.	Porównanie schematów dawkowania SEC (q4w vs SECq2w) - 16 tygodni	130
10.6.1.	Skuteczność kliniczna	130
10.6.2.	Bezpieczeństwo	134
10.6.3.	Wykresy typu forest plot SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC	138
10.7.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	144
10.7.1.	Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)	144
10.7.2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg (RoB2)	147
10.7.3.	Ocena badań w skali NICE	150
11.	Piśmiennictwo.....	153
11.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	153
11.2.	Analiza główna	154
11.3.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa/efektywności praktycznej/ skuteczności klinicznej – badania jednoramienne/serie przypadków	154
11.4.	Badania wyłączone z analizy	156
12.	Spis tabel	158
13.	Spis wykresów	159

INDEKS SKRÓTÓW

q4w	Sekukinumab stosowany w schemacie co 4 tygodnie
q2w	Sekukinumab stosowany w schemacie co 2 tygodnie
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AN	Liczba ropni i guzków zapalnych (ang. <i>abscess and inflammatory nodule count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DLQI	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi (ang. <i>dermatology Life Quality Index</i>)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EQ-5D	Europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia (ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HISCR	Odpowiedź kliniczna u chorych na HS (ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HS	Hidradenitis suppurativa
HS-PGA	Skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy (ang. <i>hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment</i>)
IHS4	Skala oceniająca nasilenie objawów HS (ang. <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score system</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
kg	Kilogram
m	Metr
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PL	Placebo
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)

PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEC	sekukinumab
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>) Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TEAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event/events</i>)
tyg.	Tygodnie
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx[®]), stosowanego w dawce 300 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w), w porównaniu z placebo w dorosłej populacji pacjentów z *hidradenitis suppurativa* w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (HS).

W przypadku obu ramion pacjentów, tj. sekukinumab oraz placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. *standard of care*; SOC).

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (*SUNSHINE/SUNRISE*). Publikacja *Kimball 2023* [32] stanowi główne źródło danych na temat efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania. Długość okresu obserwacji wynosi 16 tygodni (analiza główna). Dodatkowo, w ramach analiz dodatkowych przedstawionych w załączniku przedstawiono dane dotyczące efektywności klinicznej terapii sekukinumabem podczas dłuższego, tj. 52. tyg. okresu obserwacji.

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim HS definiowanym jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych, u których HS zdiagnozowano od ≥ 1 roku oraz pacjenci, którzy wyrazili zgodę na stosowanie podczas badania środków antyseptycznych. Ponadto, do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków biologicznych oraz antybiotykoterapii.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx[®] i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie *hidradenitis suppurativa* o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)” [13] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [12].

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

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Cosentyx[®], przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Wykresy typu forset plot wykonano w programie R-4.1.3 z wykorzystaniem pakietu *Meta RStudio 4.2.2*.

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane Library (z uwzględnieniem *EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials* i *EBM Reviews - Cochrane Methodology Register*) oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 24.03.2023 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS. Nieuwzględnienie w przeglądach systematycznych wyników

pochodzących z wysokiej wiarygodności badań RCT dla sekukinumabu, włączonych do analizy głównej wynika z faktu, iż niniejsze próby zostały opublikowane zaledwie 2 miesiące temu, tj. 03.02.2023 r.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania porównawcze oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu + terapia standardowa (SOC) względem placebo + terapia standardowa (SOC), w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa (HS) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wyniki obu badań klinicznych *SUNSHINE/SUNRISE* przedstawione zostały w postaci pełnotekstowej publikacji *Kimball 2023* [32], stanowiącej główne źródło danych o efektywności terapii SEC.

Dane dla subpopulacji pacjentów w zależności stosowania uprzednio leczenia biologicznego (TAK vs NIE), pochodzące z badań *SUNSHINE* i *SUNRISE*, [redacted] przedstawiono w załączniku (tj. w ramach analiz dodatkowych).

Oba badania kliniczne (*SUNSHINE/SUNRISE*) są do siebie zbliżone pod względem, metodologii, populacji, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu statystycznej agregacji danych pochodzących z niniejszych prób klinicznych (metaanaliza statystyczna).

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowe dowody naukowe, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, niemniej jednak stanowią one uzupełnienie informacji o efektywności terapii SEC w populacji pacjentów z HS:

- 1 wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej *Fernandez-Crehuet 2023* [51];
- 1 wieloośrodkowe badanie obserwacyjne *Ribero 2021* [52];
- 1 retrospektywne badanie kohortowe *Reguia 2020* [53].

Wyniki dotyczące skuteczności terapii SEC, pochodzące z powyższych badań obserwacyjnych uwzględniono w ramach rozdziału „Analiza efektywności praktycznej”, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa w rozdziale „Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa”.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe podczas terapii sekukinumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx[®]. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

Zdaniem autorów przeglądu zasadne było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z 2 badań jednoramiennych oceniających bezpieczeństwo terapii: *Prussiak 2019* [48], *Casseres 2020* [49], jak również 6 opisów przypadków/serii przypadków: *Ramos 2021* [51], *Głowaczewska 2020* [52], *Schuch 2018* [53], *Thorlacius 2017* [53], *Jorgensen 2018* [55], *Konda 2022* [56]. Powyższe dowody naukowe nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzały zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa sekukinumabu.

Ponadto, w ramach dodatkowej analizy skuteczności klinicznej oprócz badań jednoramiennych *Prussiak 2019* [48], *Casseres 2020* [49] uwzględniono abstrakt prezentujący wyniki badania jednoramiennego *Becherel 2019* [63].

Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem oraz zalecenia w zakresie monitoringu bezpieczeństwa terapii. Niniejsze dane przedstawiono w opracowaniu wtórnym *Holcomb 2021* (publikacja pełnotekstowa) [57].

Wyniki analizy efektywności klinicznej (analiza główna)

Porównanie bezpośrednio SECq4w+SOC vs PL+SOC – metaanaliza badań *SUNSHINE/SUNRISE*

Ocenę skuteczności klinicznej sekukinumabu stosowanego w dawce 300 mg w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) względem grupy kontrolnej stosującej placebo (PL) oceniano na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych, analizowanych w badaniach włączonych do przeglądu (*SUNSHINE/SUNRISE*). W obu grupach pacjentów (SEC oraz PL) dozwolone było stosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*; SOC), tj. SEC q4w+SOC vs PL+SOC.

Badania włączone do metaanalizy są homogenne względem metodologii, populacji, stosowanych interwencji, definicji punktów końcowych jak również długości okresów obserwacji. Wyniki efektywności klinicznej dla SECq4w+SOC vs PL+SOC w oparciu o metaanalizę badań *SUNSHINE/SUNRISE* przedstawiono z uwzględnieniem 16 tygodniowego okresu badania.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla SECq4w+SOC vs PL+SOC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem w zakresie:

- **Pierwszorzędowego punktu końcowego - odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, zdefiniowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok.** Iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR: $OR_{meta} = 1,64$ (95% CI: 1,21; 2,21); $p=0,001$; co oznacza, iż szansa wystąpienia $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych sekukinumabem w schemacie co 4 tygodnie (q4w) stanowi 163% analogicznej szansy w grupie placebo + SOC;
- **Częstości występowania $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie AN50, zdefiniowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych,** iloraz szans wystąpienia $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie wynosi 1,94 (95% CI: 1,45; 2,61), co oznacza, iż szansa na $\geq 50\%$ redukcję liczby ropni i guzków zapalnych wśród pacjentów leczonych SEC+SOC jest niemal 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PL+SOC;
- **Redukcji liczby ropni oraz guzków zapalnych,** różnica średnich zmian w zakresie procentowej liczby ropni i guzków zapalnych podczas 16 tyg. leczenia wynosi - 20,43 (95% CI: -28,56; -12,29), $p<0,001$;
- **Zaostrzenia choroby,** iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87), co oznacza, iż szansa wystąpienia zaostrzeń choroby wśród pacjentów leczonych SECq4w jest niższa i wynosi 61% analogicznej szansy w grupie PL+SOC, $p=0,006$;
- **Redukcji odczuwanego przez pacjentów bólu skóry wg NRS30,** iloraz szans redukcji odczuwanego przez pacjentów bólu skóry wg NRS30 wynosi 1,50 (95% CI: 1,00; 2,40), $p=0,025$; co oznacza, iż szansa na redukcję poziomu odczuwanego bólu o $\geq 30\%$ lub o ≥ 2 jednostki w grupie leczonej SECq4w+SOC jest znacznie wyższa i stanowi 150% analogicznej szansy w grupie PL+SOC;
- **Poprawy jakości życia wg DLQI,** iloraz szans poprawy jakości życia wg DLQI wynosi 2,09 (95% CI: 1,47; 2,98), $p<0,001$; co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej SEC q4w+SOC jest ponad 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PL+SOC.

W zakresie poprawy jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS), leczenie sekukinumabem w schemacie co 4 tygodnie (q4w) również wykazało przewagę nad PL+SOC. Średnia zmiana liczby punktów w niniejszej skali po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej jest wyższa na korzyść sekukinumabu. Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego, uniemożliwił przeprowadzenie statystycznej agregacji danych.

Ocena bezpieczeństwa:

W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (SECq4w+SOC vs PL+SOC), wskazując tym samym na podobieństwo porównywanych interwencji. Sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów podczas 16 tygodniowego okresu leczenia.

Podczas ocenianego okresu terapii, zarówno w grupie leczonej sekukinumabem + SOC, jak również stosującej placebo + SOC nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów, natomiast częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg PT ogółem (ang. preferred term; PT) była niska i wynosiła od 1,7%-3,3% w grupie sekukinumabu oraz od 2,7%-3,3% wśród pacjentów stosujących placebo + SOC.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia:

- Utraty z badania ogółem; $OR_{meta} = 0,92$ (95% CI: 0,51; 1,67);
- Utraty z powodu zdarzeń niepożądanych; $OR_{meta} = 0,83$ (95% CI: 0,24; 3,54);
- Rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; $OR_{meta} = 1,01$ (95% CI: 0,29; 2,01).
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu; $OR_{meta} = 0,82$ (95% CI: 0,34; 2,01);
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych wg PT; $OR_{meta} = 0,82$ (95% CI: 0,34; 2,01);
- Zdarzeń niepożądanych ogółem; w obu ramionach terapeutycznych (SECq4w+SOC vs PL+SOC) odnotowano zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądanych ogółem (63,3%-65,6% w grupie SEC q4w+SOC) vs (63,4%-66,7% w grupie PL+SOC), $OR_{meta} = 0,97$ (95% CI: 0,72; 1,32);

- Najczęstszych zdarzeń niepożądanych wg PT, takich jak ból głowy [OR_{meta}= 1,32 (95% CI: 0,79; 2,20)], zapalenie nosogardzieli [OR_{meta}= 0,86 (95% CI: 0,49; 1,50)] oraz hidradenitis [OR_{meta}= 0,39 (95% CI: 0,09; 1,63)];
- Zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 4\%$ pacjentów takich jak: bóle stawów; OR_{meta}= 0,23 (95% CI: 0,06; 0,80), biegunka; OR_{meta}= 0,91 (95% CI: 0,49; 1,70), zmęczenie; OR_{meta}= 1,43 (95% CI: 0,62 ;3,26), ból pleców; OR_{meta}= 0,83 (95% CI: 0,17; 3,99);
- Zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji narządów i organów (SOC) ogółem, jak również zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażeń pasożytniczych, zaburzeń metabolicznych oraz zaburzeń odżywiania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń psychicznych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń ocznych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń immunologicznych, zaburzeń serca, zaburzeń ucha i błędnika, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych oraz problemów z produktem;
- Zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takie jak infekcje oraz zakażenia, infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybicze (HLGT) oraz zakażenia grzybicze (Candida) [HLT].
- Zakażeń grzybiczych, częstość występowania zakażeń grzybiczych w obu ocenianych grupach pacjentów (SECq4w+SOC vs PL+SOC) jest zbliżona: zakażenia grzybicze: OR= 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19), zakażenia grzybicze sromu i pochwy: OR_{meta}= 3,03 (95% CI: 0,31; 29,13), zakażenia grzybicze skóry: OR_{meta}= 0,78 (95% CI: 0,19; 3,18), grzybica jamy ustnej: OR= 3,03 (95% CI: 0,12; 74,31) oraz zakażenia grzybicze penisa: OR= 0,33 (95% CI: 0,01; 8,31).

Podsumowując częstość analizowanych zdarzeń w grupie sekukinumabu jest porównywalna jak w grupie placebo.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wykazała, że sekukinumab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx[®], do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych (17,7%) [najczęściej zapalenia nosogardzieli i nieżyt nosa]. Odnotowano, iż pacjenci z hidradenitis suppurativa są bardziej podatni na zakażenia. Większość obserwowanych zakażeń nie miała jednak ciężkiego przebiegu, były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie wymagały przerwania leczenia;
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx[®], w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [46]. Należy podkreślić, iż niniejszy plan zarządzania ryzykiem dla leku Cosentyx[®] nie uwzględnia jeszcze wskazania hidradenitis suppurativa;
- Na stronie EMA zidentyfikowano również dwa dokumenty PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu w dniach 11-14 stycznia 2021 [24] oraz 3-6 maja 2021 [25] dla sekukinumabu, w których wymienia się dwa działania niepożądane: paraliż twarzy (ang. *facial paralysis*) oraz zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha; EPITT) [48, 49];
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Cosentyx[®] w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, urazy zatrucia i powikłania proceduralne, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej;
- Na stronach FDA, MHRA, WHO-MC i URPLWMIpB nie zidentyfikowano żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cosentyx[®] wśród pacjentów z HS;
- Autorzy opracowania wtórnego *Halcomb 2021* [91] zwrócili uwagę na następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem SEC: infekcje (w tym zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcji śluzówek oraz skóry, infekcji Candida), nieswoiste zapalenie jelit, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. W związku z powyższym

zalecany jest wyjściowy monitoring pacjenta (ang. *baseline monitoring*) pod kątem profilu metabolicznego oraz morfologii krwi. Zaleca się wykonanie testów w kierunku gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz HIV.

- Wyniki badań obserwacyjnych [51, 52, 53], badań jednoramiennych [54, 55] oraz opisy przypadków/serii przypadków [56, 57, 58, 59, 60, 61] wskazują, iż zastosowanie sekukinumabu wśród pacjentów z HS stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z HS.

Analiza efektywności praktycznej

W oparciu o wyniki 3 badań obserwacyjnych *Fernandez-Crehuet 2023* [51], *Ribero 2021* [52], *Reguia 2020* [53] należy wnioskować, iż zastosowanie leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, bez względu na schemat dawkowania leku (co 4 lub co 2 tygodnie) podczas 16-28 tygodni obserwacji stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, redukcji nasilenia objawów choroby wg IHS-4, redukcji nasilenia bólu wg NRS, jak również średniej redukcji w liczbie guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok, po zakończeniu terapii względem wartości wyjściowych.

Długoterminowa ocena efektywności sekukinumabu – analiza dodatkowa

W ramach długoterminowej oceny efektywności klinicznej wynoszącej łącznie 52 tygodnie, autorzy publikacji *Kimball 2023*, prezentującej wyniki badań *SUNSHINE/SUNRISE* analizowali efekt terapii sekukinumabem stosowanym w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie.

Badania *SUNSHINE/SUNRISE* zaprojektowano następująco:

- Pacjenci, którzy ukończyli I okres badania trwający 16 tygodni oraz leczenia byli sekukinumabem w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie (q4w lub q2w) + SOC, kontynuowali terapię podczas kolejnych 36 tygodni. Całkowita długość okresu leczenia wynosiła 52 tygodnie;
- Pacjenci, którzy ukończyli I okres badania trwający 16 tygodni podczas którego stosowali placebo + SOC otrzymali leczenie aktywne sekukinumabem w dawce co 2 lub co 4 tygodnie (PL→SECq4w+SOC lub PL→SEC q2w+SOC). Długość II okresu terapii SEC wynosiła 36 miesięcy, natomiast całkowity okres obserwacji 52 tygodnie.

Ze względu na fakt, iż w przypadku długoterminowej oceny skuteczności klinicznej w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* nie analizowano danych dla ramienia komparatora dla SEC czyli placebo + SOC, autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych. Wyniki dotyczące długoterminowej oceny skuteczności sekukinumabu podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji przedstawiono w sposób graficzny oraz opisowy.

Wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazują, iż w okresie 52 tygodni leczenia sekukinumabem utrzymany został korzystny efekt terapeutyczny w postaci:

- Poprawy odpowiedzi na leczenie wg HiSCR oraz odpowiedzi na leczenie AN50.** Terapia zawierająca sekukinumab w dłuższym okresie (52 tyg.), względem wyników analizy pierwotnej (16 tydzień leczenia) skutkuje poprawą w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR. Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie podczas 52 tyg. okresu terapii, odsetek odpowiedzi na leczenie wg HiSCR był zbliżony i wynosił kolejno 59,2% oraz 61,0%;
- Redukcji liczby ropni i guzków zapalnych.** Procentowa redukcja liczby ropni i guzków zapalnych w grupie SECq4w lub SECq2w+SOC wyniosła 58% (względem 44% - 43,1% po 16 tygodniach leczenia);
- Zaostrzenia choroby.** Korzystny efekt terapeutyczny z zastosowaniem sekukinumabu w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w+SOC) lub co 2 tygodnie (SECq2w+SOC) względem placebo+SOC podczas 16 tyg. okresu leczenia został podtrzymany w 52 tygodniu leczenia;
- Redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30.** Obserwowano korzystny wpływ leczenia na redukcję bólu wg NRS30, natomiast po 52 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których obserwowano wystąpienie ocenianego punktu końcowego był zbliżony (SEC q4w vs SECq2w);
- Poprawy jakości życia wg DLQI.** Odsetek pacjentów, u których obserwowano poprawę jakości życia wg DLQI po 16 tygodnia leczenia wynosi 48%. Analiza danych w dłuższym okresie terapii wynoszącym 52 tygodnie wskazuje na podtrzymanie korzystnego efektu leczenia uzyskanego w ramach analizy pierwotnej (16 tygodni leczenia);
- Poprawy jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS).** Skuteczność terapii wykazana podczas 16 tygodni leczenia (I okres badania) została podtrzymana w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji;
- Braku nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.** Profil bezpieczeństwa sekukinumabu w przypadku obu schematów dawkowania (SECq4w i SECq2w) w dłuższym okresie obserwacji można uznać za porównywalny

względem krótszego okresu terapii. Podczas dłuższego okresu leczenia nie odnotowano wystąpienia nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaną terapią, względem krótszego, tj. 16 tygodniowego okresu leczenia.

Porównanie schematów dawkowania sekukinumabu: SECq4w vs SECq2w – analiza dodatkowa

Mając na uwadze metodykę badań *SUNSHINE/SUNRISE*, w ramach analiz dodatkowych porównano efektywność kliniczną dwóch różnych schematów dawkowania SEC 300 mg, tj. co 4 lub co 2 tygodnie podczas 16 tyg. okresu leczenia.

Celem niniejszego porównania była ocena wpływu częstości dawkowania sekukinumabu na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W ocenie schematów leczenia (SECq4w oraz SECq2w) uwzględniono wybrane, kluczowe z punktu widzenia skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa punkty końcowe. Dla analizowanych punktów końcowych przeprowadzono statystyczną agregację danych. Uzyskane wyniki wskazują, iż podczas 16 tyg. okresu leczenia pomiędzy porównywanymi schematami leczenia SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostrzeń choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30 oraz poprawy jakości życia wg DLQI. Oba schematy dawkowania sekukinumabu stanowią skuteczną opcję leczenia w zakresie redukcji liczby ropni oraz guzków zapalnych w populacji pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa pozwala wnioskować, iż bez względu na częstotliwość stosowania sekukinumabu (co 4 lub 2 tygodnie) profil bezpieczeństwa terapii w zakresie wystąpienia zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęstszych zdarzeń niepożądanych, infekcji grzybiczych i choroby zapalnej jelit jest zbliżony.

[Redacted content]

Skuteczność kliniczna – 16 tygodni leczenia

Odpowiedź na leczenie wg HiSCR

- Zarówno wśród pacjentów leczonych, jak również nieleczonych biologicznie oraz bez względu na schemat dawkowania SEC (q4w vs q2w) obliczone ilorazy są korzystne dla pacjentów leczonych sekukinumabem. W przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie wykazują one istotność statystyczną, natomiast w przypadku subpopulacji leczonej wcześniej biologicznie nie są znamienne statystycznie;

Średnia zmiana ropni i guzków zapalnych

- W obu subpopulacjach pacjentów leczenie SEC+SOC bez względu na schemat dawkowania leku skutkuje istotną statystycznie procentową redukcją liczby ropni i guzków zapalnych podczas 16 tyg. okresu leczenia, względem pacjentów leczonych PL+SOC;

Zaostrzenia choroby

- Ilorazy szans wystąpienia zaostrzeń choroby w obrębie każdej subpopulacji dla porównania (SEC+SOC vs PL+SOC) są zbliżone i korzystne dla pacjentów leczonych sekukinumabem, bez względu na schemat dawkowania leku. W przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie wykazują one istotność statystyczną, natomiast w przypadku subpopulacji leczonej wcześniej biologicznie nie są znamienne statystycznie.

Skuteczność kliniczna – 52 tygodnie leczenia**Odpowiedź na leczenie wg HiSCR**

- Odpowiedź na leczenie wg HiSCR została podtrzymana podczas całego, tj. 52 tygodniowego okresu leczenia, niezależnie od wcześniejszego stosowania leków biologicznych, osiągając ok. 60% w obu subpopulacjach leczonych sekukinumabem (bez względu na schemat dawkowania SEC);

Średnia zmiana ropni i guzków zapalnych

- Średnia procentowa redukcja w liczbie ropni oraz guzków zapalnych utrzymywała się podczas 52 tyg. okresu leczenia, zarówno u pacjentów eksponowanych jak również nieeksponowanych wcześniej na leczenie biologiczne;

Zaostrzenia choroby

- W obu subpopulacjach pacjentów częstość występowania zaostrzeń w 52 tygodniu terapii w ramieniu SEC q2w+SOC była niższa względem pacjentów leczonych SECq4w+SOC.

Bezpieczeństwo – 52 tygodnie leczenia

Profil bezpieczeństwa sekukinumabu w obu ocenianych subpopulacjach pacjentów i schematach dawkowania SEC należy uznać za porównywalny.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach jednoramiennych/seria przypadków – analiza dodatkowa

Na podstawie wyników 3 badań jednoramiennych *Prussiak 2019* [54], *Casseres 2020* [55] i *Becherel 2019* [63] należy wnioskować, iż zastosowanie leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, bez względu na schemat dawkowania leku (co 4 lub co 2 tygodnie) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, AN75 i AN100, redukcji aktywności choroby wg skali Sartorius oraz HS-PGA, jak również prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów wg wskaźnika DLQI.

Wnioski**Porównanie bezpośrednio SECq4w+SOC vs PL+SOC – metaanaliza badań SUNSHINE/SUNRISE**

Podsumowując, przeprowadzona analiza pozwala wnioskować, iż zastosowanie sekukinumabu w dawce 300 mg w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) + SOC wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego stanowi skuteczną opcję terapeutyczną.

Leczenie SECq4w+SOC pozwala na istotne statystycznie:

- zwiększenie, względem osób stosujących PL+SOC odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg HiSCR, którą zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok.

Terapia SECq4w+SOC stanowi skuteczniejszą względem PL+SOC opcję terapeutyczną w zakresie występowania odpowiedzi na leczenie AN50, częstości zaostrzeń choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS30, jak również poprawy jakości życia wg DLQI oraz EQ-5D-3L (VAS). Sekukinumab stosowany w schemacie co 4 tygodnie+SOC przekłada się na wyższą względem PL+SOC średnią procentową redukcję liczby ropni i guzków zapalnych podczas 16 tygodni leczenia.

Profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (SECq4w+SOC vs PL+SOC) jest zbliżony, co biorąc pod uwagę fakt, iż ocenianą interwencją stanowi leczenie biologiczne, natomiast komparator placebo świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa sekukinumabu wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Terapia sekukinumabem w populacji dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardzieli i nieżyt nosa). Obserwowane wśród pacjentów z HS zakażenia w większości charakteryzowały się umiarkowanym i łagodnym przebiegiem i nie wymagały przerwania leczenia. Produkt leczniczy Cosentyx[®](sekukinumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.

Analiza efektywności praktycznej – badania obserwacyjne

Leczenie sekukinumabem w dawce 300 mg, bez względu na schemat dawkowania leku (co 4 lub co 2 tygodnie) podczas 16-28 tygodni obserwacji stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, redukcji nasilenia objawów choroby wg IHS-4, redukcji nasilenia bólu wg NRS, jak również redukcji liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok.

Długoterminowa ocena efektywności klinicznej sekukinumabu – analiza dodatkowa

Zastosowanie sekukinumabu w dawce 300 mg w przypadku obu schematów dawkowania, tj. co 4 lub co 2 tygodnie (SECq4w i SECq2w) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Skuteczność terapii wykazana podczas 16 tygodni leczenia (I okres badania) została podtrzymana w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Profil bezpieczeństwa sekukinumabu w przypadku obu schematów dawkowania (SECq4w i SECq2w) w dłuższym okresie obserwacji można uznać za porównywalny względem krótszego okresu leczenia. Podczas dłuższego okresu terapii nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem, względem krótszego, tj. 16 tyg. okresu leczenia.

Porównanie schematów dawkowania sekukinumabu: SECq4w vs SECq2w podczas 16 tyg. leczenia – analiza dodatkowa

Przeprowadzona w oparciu o wyniki dwóch badań klinicznych *SUNSHINE/SUNRISE* metaanaliza danych dla kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego punktów końcowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostrzeń choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30 oraz poprawy jakości życia wg DLQI. Oba schematy dawkowania sekukinumabu stanowią skuteczną opcję leczenia w zakresie redukcji liczby ropni oraz guzków zapalnych w populacji pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Bez względu na częstotliwość stosowania sekukinumabu (co 4 lub 2 tygodnie) profil bezpieczeństwa terapii w zakresie wystąpienia zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęstszych zdarzeń niepożądanych, infekcji grzybiczych i choroby zapalnej jelit jest zbliżony.

Analiza subpopulacji – analiza dodatkowa

Wyjściowa subpopulacja pacjentów pochodzących z badań *SUNSHINE* i *SUNRISE*, leczonych uprzednio biologicznie charakteryzowała się gorszym rokowaniem ze względu na nasilenie objawów choroby (III stopnia wg skali Hurley), względem subpopulacji nie leczonej uprzednio biologicznie. Niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów sekukinumab + SOC okazał się skuteczniejszą względem placebo + SOC opcją terapeutyczną w leczeniu HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Skuteczność sekukinumabu obserwowana w 16 tyg. leczenia została utrzymana do 52 tygodnia terapii. W obu okresach obserwacji odnotowano tendencję do uzyskania lepszej skuteczności u pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie, względem pacjentów stosujących wcześniej leczenie biologiczne, co przemawia za koniecznością możliwie jak najwcześniejszego wdrożeniem leczenia SEC u pacjentów z HS. Profil bezpieczeństwa SECq4w i SECq2w w obu subpopulacjach jest zbliżony.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach jednoramiennych/seria przypadków – analiza dodatkowa

Zastosowanie leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, bez względu na schemat dawkowania leku (co 4 lub co 2 tygodnie) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, AN75 i AN100, redukcji aktywności choroby wg skali Sartorius oraz HS-PGA, jak również prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów wg wskaźnika DLQI.

Wnioski

Porównanie bezpośrednio SECq4w+SOC vs PL+SOC – wyniki badań SUNSHINE/SUNRISE

Przeprowadzona analiza pozwala wnioskować, iż zastosowanie sekukinumabu stosowanego w schemacie co 4 tygodnie wraz z terapią standardową (SECq4w+SOC) wśród dorosłej populacji pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego jest **wysoce skuteczną opcją terapeutyczną**, względem pacjentów otrzymujących placebo wraz z terapią standardową (PL+SOC). Analiza skuteczności klinicznej dla SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodni obserwacji wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem** w zakresie wszystkich ocenianych, istotnych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego punktów końcowych takich jak: **odpowiedź na leczenie wg HISCR** (zdefiniowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok), **częstość występowania \geq 50% odpowiedzi na leczenie AN50** (zdefiniowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych), **redukcja liczby ropni i guzków zapalnych, częstość występowania zaostrzeń choroby, redukcja odczuwanego przez pacjentów bólu skóry wg NRS30 oraz poprawa jakości życia wg DLQI**. W zakresie **poprawy jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS)** leczenie sekukinumabem w schemacie co 4 tygodnie (q4w) również wykazało przewagę nad PL+SOC.

Ponadto, korzystne efekty terapeutyczne leczenia sekukinumabem podczas dłuższego, tj. 52 tygodniowego okresu leczenia zostały podtrzymane względem krótszego czasu terapii wynoszącego 16 tygodni.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (SECq4w+SOC vs PL+SOC) jest zbliżony. Należy podkreślić iż, grupę kontrolną w obu badaniach klinicznych stanowiło placebo wraz z terapią standardową, co pozwala wnioskować że terapia z zastosowaniem sekukinumabu stanowi bezpieczną opcję leczenia pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego z udziałem przeciwciała monoklonalnego w postaci sekukinumabu jest dobrze tolerowane. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały infekcje górnych dróg oddechowych. Odnotowano, iż pacjenci z hidradenitis suppurativa są bardziej podatni na zakażenia. Większość obserwowanych zakażeń nie miała jednak ciężkiego przebiegu, były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie wymagały przerwania leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych, badań jednoramiennych oraz opisy przypadków/serii przypadków wskazują, iż zastosowanie sekukinumabu wśród pacjentów z HS stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z HS.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż produkt leczniczy Cosentyx[®](sekukinumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.

Podsumowując, hidradenitis suppurativa to przewlekła, nawracająca, zapalna choroba skóry charakteryzującą się uporczywymi, bolesnymi guzkami oraz ropniami. Wpływają one bezpośrednio na obniżenie jakości życia pacjentów, występowanie zaburzeń depresyjnych oraz utratę produktywności, w tym niepełnosprawność pacjentów. Sekukinumab będący ciałem monoklonalnym jest wysoce skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach randomizowanych badań klinicznych oraz badaniach z niższego poziomu wiarygodności względem badań RCT. Leczenie sekukinumabem pozwala bowiem na uzyskanie przez pacjentów wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie, redukcję liczby ropni oraz guzków zapalnych, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, a tym samym redukcję odczuwanego przez pacjentów bólu skóry, co z kolei przekłada się na poprawę jakości życia. Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Cosentyx[®] pozwoliłoby na zaspokojenie, występującej obecnie w Polsce niezaspokojonej potrzeby medycznej w zakresie skutecznej terapii biologicznej HS, dostępnej w ramach programu lekowego dla szerszej grupy pacjentów.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [14, 15].

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego stanowiąca część analizy klinicznej, zawierająca opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji oraz opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

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

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

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu stosowanego w dawce 300 mg w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)” [13].

Należy zaznaczyć, iż w przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. sekukinumab vs placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. *standard of care*; SOC).

Do proponowanego programu lekowego kwalifikowani są dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią hidradenitis suppurativa zdefiniowanej jako:

- występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub
- nasilenie choroby w skali IHS4 ≥ 4

u pacjentów którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z obecnością umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub nasilenie choroby w skali IHS4 \geq 4, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [13].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Cosentyx[®] (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml: 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml: 1 wstrz.) w dawce 300 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym; schemat dawkowania zgodny z ChPL, [12] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [13] tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SEC stosowany w schemacie co 4 tygodnie (q4w) + SOC – analiza główna; ▪ SEC stosowany w schemacie co 2 tygodnie (q2w) + SOC – analizy dodatkowe, stanowiące uzupełnienie analizy głównej w zakresie wybranych, kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii m.in dla porównania SECq4w vs SEC q2w. <p>Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC).</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo+ terapia standardowa (PL+SOC) <p>Wśród pacjentów stosujących placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC).</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR – główny punkt końcowy; ▪ Odpowiedź na leczenie AN50; ▪ Zmiana liczby ropni i/lub guzków zapalnych; ▪ Zaostrzenia choroby; ▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>); ▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); ▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale</i>). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); ▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. <i>patients with serious or significant events</i>) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nieprowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>serious adverse events by preferred term</i>; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. <i>any adverse events by preferred term</i>; AEs); ▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>most common adverse events by preferred term</i>): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>preferred term</i>), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów; ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>system organ class</i>); ▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESI</i>); ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); ▪ Zakażenia grzybicze (Candida). 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT). 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^] 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

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

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

- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa (HS) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby przez platformę OVID:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE;
 - EMBASE;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials i EBM Reviews - Cochrane Methodology Register).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 10.1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (sekukinumab) przeprowadzono w dniach: 22 marca 2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

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

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

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych (przez platformę OVID):
 - Medline
 - *Cochrane* (z uwzględnieniem EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials i EBM Reviews - Cochrane Methodology Register).
 - EMBASE
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (sekukinumab) przeprowadzono w dniach: 22 marca 2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 10.1)

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

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

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Cosentyx[®], sekukinumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: (hidradenitis suppurativa) AND (sekukinumab OR Cosentyx), uzyskując odpowiednio 5 oraz 3 rekordy.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej, natomiast szczegółowe informacje dotyczące kwerend zamieszczono w załączniku 10.1.

Tabela 2. Badania dla SEC zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 24.03.2023 r.)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT 03713619 <i>EudraCT Number:</i> 2018-002063-26	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (N=545)	SEC vs PL	Badanie <i>SUNSHINE</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002063-26/DE				
NCT 03713632 <i>EudraCT Number:</i> 2018-002062-39	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (N=544)	SEC vs PL	Badanie <i>SUNRISE</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713632 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002062-39/DE				
NCT03099980	Badanie jednoramienne, faza I (zakończone)	Dorośli pacjenci z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (N=20)	SEC	Badanie opublikowane – (wyłączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099980				
NCT04179175 <i>EudraCT Number:</i> 2019-003230-17	Extension do badań RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (N=856)	SEc4w vs SEc2w	Extension z badań <i>SUNSHINE</i> i <i>SUNRISE</i> - wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179175 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003230-17/DE				
NCT05583604	Ocena dostępu_ Managed Access Program (MAP)	Dorośli pacjenci z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (N=brak danych)	SEC	Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05583604				

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

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

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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

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

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 10.7). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.3) [2, 4] oraz publikacji Sterne 2019 [3].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [2, 3, 4].

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [8]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMIT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 10.6).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 7, 9, 10]. Wykresy typu forset plot wykonano w programie R-4.1.3 z wykorzystaniem pakietu Meta RStudio 4.2.2.

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

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

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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

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

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

1.8.2. Analiza heterogeniczności

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

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

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

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

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

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

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

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

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;

- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- *Cochrane Library* (z uwzględnieniem EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials i EBM Reviews - Cochrane Methodology Register).

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach: 22 marca 2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano przeglądy systematyczne analizujące efektywność kliniczną terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z hidradenitis suppurativa:

- *Gupta, A. K., Shear, N. H., Pigué, V. and Bamimore, M. A. Efficacy of non-surgical monotherapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review and network meta-analyses of randomized trials. Journal of Dermatological Treatment. 2022. 33(4):2149-2160 [80];*
- *Kashetsky, N., Mufti, A., Alabdulrazzaq, S., Lytvyn, Y., Sachdeva, M., Rahat, A. and Yeung, J. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2022. 26(1):79-86 [81];*
- *Lim, S. Y. D. and Oon, H. H. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. Biologics: Targets and Therapy. 2019. 13(53-78) [82];*
- *Rivitti-Machado, M. C., Magalhaes, R. F., da Silva, R. S., Duarte, G. V., Bosnich, F. Z. S., Tunalá, R. G. and Forestiero, F. J. Therapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review with a focus on Brazil. Drugs in Context. 2022 [83];*
- *Tchero, H., Herlin, C., Bekara, F., Fluieraru, S. and Teot, L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2019. 85(3):248-257 [84].*

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

W żadnym z wskazanych powyższej przeglądów nie analizowano efektywności klinicznej sekukinumabu w oparciu o badania RCT z grupą kontrolną. W przeglądach uwzględniono informacje o sekukinumabie jako opcji leczenia pacjentów z HS, podkreślając jednocześnie brak dostępności wyników dla SEC, pochodzących z randomizowanych badań klinicznych (*SUNSHINE/SUNRISE*). Brak dostępności wyników dla SEC w oparciu o badania RCT wynika z faktu, iż data publikacji badań RCT dla sekukinumabu to rok 2023r. Należy zaznaczyć, iż w niniejszych przeglądach odwołano się do badań dla sekukinumabu z niższego niż badania RCT poziomu wiarygodności, tj. doniesień bez grup kontrolnych czy opisów przypadku, niemniej jednak wskazywane próby kliniczne nie spełniają kryteriów PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. W związku z powyższym, mając na uwadze wytyczne AOTMiT szczegółowa charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych nie została przeprowadzona.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (produkt leczniczy Cosentyx®) w dawce 300 mg, stosowanym w schemacie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo w dorosłej populacji pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. sekukinumab vs placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. *standard of care*; SOC), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)”[13].

Do programu lekowego kwalifikowani są dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa zdefiniowanej jako:

- występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub
- nasilenie choroby w skali IHS4 ≥ 4

u pacjentów którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Cosentyx® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego wynika, że odpowiednim komparatorem dla sekukinumabu stosowanego wraz terapią standardową (SOC) jest placebo plus terapia standardowa (SOC).

Podczas selekcji doniesień naukowych dla sekukinumabu, spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu nie zastosowano ograniczeń dotyczących typu doniesień, tj. włączeniu do przeglądu podlegały badania dostępne w postaci pełnej wersji publikacji, jak również doniesienia dostępne w postaci materiałów konferencyjnych (prezentacji) lub danych dostępnych w rejestrze badań klinicznych oraz materiałów otrzymanych od Zleceniodawcy.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEC+SOC względem PL+SOC wśród dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (*SUNSHINE* oraz *SUNRISE*).

Wyniki obu badań klinicznych przedstawiono w publikacji pełnotekstowej *Kimball 2023* [32] oraz abstrakcie konferencyjnym [REDACTED] – dane dla subpopulacji pacjentów w zależności od stosowania/nie stosowania uprzednio leczenia biologicznego. Dane dotyczące badań *SUNSHINE/SUNRISE* uwzględnione również zostały w protokołach do każdego z badań, udostępnionych przez Zleceniodawcę [33, 34] oraz w rejestrach badań klinicznych [35, 36, 37, 38].

Zidentyfikowane badania kliniczne (*SUNSHINE/SUNRISE*) charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *RoB2* – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne oraz reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych - podtyp IIA wg wytycznych HTA).

Oba badania są zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, stosowanych interwencji, definicji punktów końcowych oraz długości okresu obserwacji. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *SUNSHINE*, leczonych SECq4w czas od diagnozy HS był o 1,6 roku krótszy względem pacjentów leczonych SECq4w w badaniu *SUNRISE* (6,6 roku vs 8,2 roku).

Mając powyższe na uwadze, w przypadku badań obu badań *SUNSHINE* i *SUNRISE* przeprowadzona zostanie statystyczna agregacja danych (metaanaliza). Szczegóły dotyczące przyjętego postępowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Analiza heterogeniczności 2 badań RCT (SUNSHINE i SUNRISE) włączonych do analizy efektywności klinicznej - HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego [32]

	SUNSHINE	SUNRISE
Charakterystyka badania		
Randomizacja	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK (double-blind)	TAK (double-blind)
Ocena wg RoB2	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
I rzędowy punkt końcowy	Odpowiedź na leczenie wg HISCR	Odpowiedź na leczenie wg HISCR
Rodzaj przeprowadzonej analizy	<p>Analiza ITT zachowana dla większości analizowanych parametrów Analiza ITT zachowana dla większości analizowanych parametrów skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi ocena punktów skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi ocena punktów skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30, końcowych dotyczących redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30, poprawy jakości życia wg DLQI oraz jakości życia wg EQ-5D (VAS). poprawy jakości życia wg DLQI oraz jakości życia wg EQ-5D (VAS). Analiza ITT w ocenie bezpieczeństwa została zachowana (N_{SECq4w} =180 vs N_{PL-SOC} =180).</p>	
Populacja (główne kryteria kwalifikacji)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorosli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim HS definiowanym jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych; ▪ HS zdiagnozowany od ≥ 1 roku; ▪ Pacjenci którzy wyrazili zgodę na stosowanie podczas badania środków antyseptycznych; ▪ Do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków biologicznych oraz antybiotykoterapii. 	
Dawka leku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SEC w dawce 300 mg w postaci wstrzyknięć podskórnych, stosowany w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) – dawkowanie uwzględnione w analizie głównej niniejszego przeglądu; ▪ SEC w dawce 300 mg w postaci wstrzyknięć podskórnych, stosowany w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w) – dawkowanie uwzględnione w ramach analiz dodatkowych; <p>W obu ramionach terapeutycznych dozwolone było zastosowanie terapii standardowej (SOC).</p>	
Okres leczenia/ramiona terapeutyczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 tygodni (I okres badania): <ul style="list-style-type: none"> – SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC vs PL+SOC ▪ 36 tyg. (II okres badania): <ul style="list-style-type: none"> – SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC vs PL → SECq4w +SOC vs PL → SECq2w +SOC 	

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SECQ4W+SOC VS PL+SOC W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIDRADENITIS SUPPURATIVA W STOPNIU OD UMIARKOWANEGO DO CIĘŻKIEGO – ANALIZA GŁÓWNA

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (*SUNSHINE/SUNRISE*). Publikacja *Kimball 2023* [32] stanowi główne źródło danych na temat efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Badania *SUNSHINE* i *SUNRISE* zostały zaprojektowane 2-etapowo:

- o I okres badania: 16 tygodni
- o II okres badania: 36 tygodni

Łączna długość okresu obserwacji w analizowanych próbach klinicznych wynosi 52 tygodnie.

Efektywności kliniczna sekukinumabu podczas I okres badania – analiza główna:

W obu próbach klinicznych bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sekukinumabu w dawce 300 mg, stosowanego w schemacie co 4 tygodnie (q4w) lub co dwa tygodnie (q2w) wraz leczeniem standardowym (ang. *standard of care*; SOC). Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo wraz z terapią standardową (PL+SOC). Okres leczenia wyniósł 16 tygodni (I okres badania).

Interwencję ocenianą w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu stanowi sekukinumab w dawce 300 mg stosowany w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) + terapia standardowa (SOC) względem placebo + terapia standardowa (SOC).

Sekukinumab w dawce 300 mg, stosowany w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w) + terapia standardowa, jak również porównanie efektywności klinicznej dwóch schematów dawkowania SEC (co 4 lub co 2 tygodnie) nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy.

Niemniej jednak wyniki dla kluczowych punktów końcowych dla ramion terapeutycznych w których stosowano SECq4w vs SECq2w podczas 16 tyg. okresu leczenia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Efektywności kliniczna sekukinumabu podczas II okres badania – analiza dodatkowa:

Po 16 tygodniach leczenia (I okres badania), pacjenci losowo przydzieleni do jednej z grup leczonych sekukinumabem (q4w i q2w) kontynuowali terapię do 52 tygodnia obserwacji (II okres badania), natomiast pacjenci stosujący w I okresie placebo + SOC podczas II okresu badania zostali losowo przydzieleni do jednej z grup leczonych SEC (PL→SECq4w lub PL→SECq2w).

Podczas dłuższego okresu obserwacji trwającego od 16 do 52 tygodnia (II okres badania), autorzy publikacji *Kimball 2023* [32] nie analizowali efektywności klinicznej wśród pacjentów stosujących PL+SOC. Mając na uwadze szczegółową argumentację odnośnie wyboru właściwego komparatora dla SEC przedstawioną w Analizie Problemu Decyzyjnego [5], placebo + terapia standardowa (SOC) stanowi właściwy komparator dla leczenia sekukinumabem.

Długoterminowa ocena efektywności klinicznej przeprowadzona przez autorzy badań *SUNSHINE* i *SUNRISE* uwzględniła dane dla pacjentów leczonych SEC w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie lub pacjentów stosujących PL→SECq4w i PL→SECq2w. Biorąc powyższe pod uwagę, wyniki dla długoterminowej oceny efektywności klinicznej stanowią uzupełnienie danych dotyczących efektywności klinicznej sekukinumabu w krótszym okresie obserwacji i przedstawione zostały w załączniku. W ramach załącznika do niniejszej analizy oceniono wpływ długości terapii sekukinumabem na efektywność kliniczną stosowanego leczenia wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Podsumowując, mając na uwadze informacje przedstawione w ChPL dla leku Cosentyx®, wnioskowane wskazanie refundacyjne oraz sposób przedstawienia wyników w badaniach *SUNSHINE* i *SUNRISE*, w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu uwzględniono dane dla SEC 300 mg, stosowanego w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) + terapia standardowa (SOC) względem grupy kontrolnej (PL+SOC) podczas 16 tygodniowego okresu leczenia.

4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań *SUNSHINE* oraz *SUNRISE*, włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej dla sekukinumabu (q4w) + SOC względem placebo + SOC w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa (HS) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Metodologia badań

Odnalezione próby kliniczne *SUNSHINE/SUNRISE* były wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi.

Badania kliniczne obejmowały:

- fazę skriningu, trwającą do 4 tygodni;
- I okres badania: 16 tygodni (SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC vs PL+SOC)
- II okres badania: 36 tygodni (SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC vs PL→ SECq4w+SOC vs PL→ SECq4w+SOC)

Całkowita długość okresu obserwacji w badaniach *SUNSHINE* i *SUNRISE* wynosi 52 tygodnie.

W obu badaniach zastosowano randomizację do poszczególnych grup terapeutycznych z zastosowaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT). Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1:1 do trzech grup terapeutycznych: sekukinumab co 4 tygodnie (SECq4w), sekukinumab co 2 tygodnie (SECq2w) oraz placebo. W przypadku każdej z grup zastosowano leczenie standardowe (SOC). Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny, stosowanie antybiotyków (tak vs nie) oraz masę ciała (<90 kg vs ≥ 90 kg).

Następnie, po 16 tygodniach leczenia (I okres badania), pacjenci losowo przydzieleni do jednej z grup leczonych sekukinumabem (q4w i q2w) kontynuowali terapię przez kolejne 36 tygodni, tj. do 52 tygodnia obserwacji (II okres badania). Natomiast, pacjenci stosujący w I okresie placebo+SOC podczas II okresu badania zostali losowo przydzieleni do jednej z grup leczonych SEC w stosunku 1:1 (PL→SECq4w lub PL→SECq2w). Niniejszą randomizację (PL→SOC q4w i PL→SOC q2w) przeprowadzono wyjściowo, w stosunku 1:1 i nie uwzględniała ona utraty pacjentów podczas I etapu badania. W przypadku obu badań przeprowadzone podwójne zaślepienie.

Badanie *SUNSHINE* i *SUNRISE* opisano jako podwójnie zaślepione. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia oraz personel sponsora.

Dla większości analizowanych parametrów skuteczności oraz bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30, jakości życia wg DLQI oraz jakości życia wg EQ-5D (VAS). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*) lub jeśli otrzymali leczenie

nawet jeśli randomizacja nie została przeprowadzona. Z uwagi, iż populacja *safety set* obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana (*SUNSHINE*: $N_{SECq4w} = 180$ vs $N_{PL+SOC} = 180$ oraz *SUNRISE*: $N_{SECq4w} = 180$ vs $N_{PL+SOC} = 183$).

Badanie kliniczne *SUNSHINE* oraz *SUNRISE* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Populacja

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim HS definiowanym jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych, u których HS zdiagnozowano od ≥ 1 roku oraz pacjenci którzy wyrazili zgodę na stosowanie podczas badania środków antyseptycznych.

Ponadto, do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków biologicznych oraz antybiotykoterapii.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych *SUNSHINE* i *SUNRISE* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Na podstawie informacji zawartych w publikacji *Kimball 2023* [32] można wnioskować o podobieństwie badanych grup (SECq4w+SOC vs PL+SOC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

W obu badaniach klinicznych (*SUNSHINE/SUNRISE*) uczestniczyli pacjenci w wieku od 35,5 do 37,3 lat (średnia), około 57% pacjentów stanowiły kobiety. Masę ciała ≥ 90 kg obserwowano u 50% - 56% uczestników badań. U 59% - 67% pacjentów stopień zaawansowania choroby zdefiniowano jako umiarkowany (II stopień wg skali Hurley), natomiast jako ciężki u 28% - 38% pacjentów (III stopień wg skali Hurley).

Czas od rozpoznania hidradenitis suppurativa (HS) wyniósł średnio od 6,6 - 8,2 roku. Średnia liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła od 12,6 do 13,3. Leki biologiczne stosowano uprzednio u od 22% do 26% pacjentów. Antybiotykoterapię stosowano u przednio u 83% - 84% pacjentów zakwalifikowanych do badań *SUNSHINE/SUNRISE*.

Interwencja

W obu badaniach klinicznych przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1:1 do trzech grup terapeutycznych: sekukinumab co 4 tygodnie (SECq4w), sekukinumab co 2 tygodnie (SECq2w) oraz placebo. W przypadku każdej z grup zastosowano leczenie standardowe (SOC) - I okres leczenia (16 tygodni).

Po tym okresie pacjenci stosujący SEK w dawce co 4 lub co 2 tygodnie kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci stosujący placebo otrzymali w ramach II okresu badania leczenie aktywne (PL→SECq4w lub SECq2w).

Schemat dawkowania interwencji w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE*:

- SECq2w: Sekukinumab w dawce 300mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 50 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji;
- SECq4w: Sekukinumab w dawce 300 mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg zastosowano w schemacie co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 8 do 48 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy

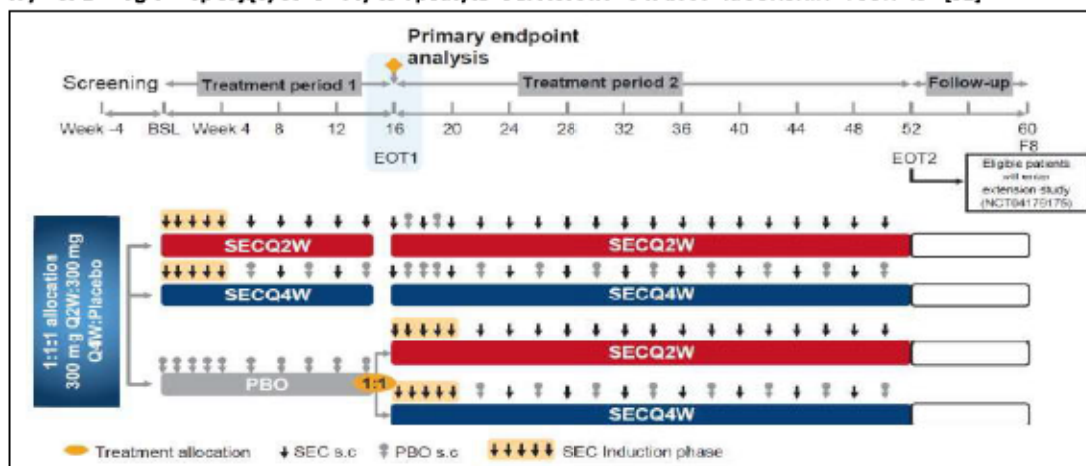
- od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17, 18 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji;
- Placebo (PL)/Placebo (PL)→SEC q2w: iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 22 do 50 tyg. badania;
 - Placebo (PL)/Placebo (PL)→SEC q4w: iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 24 do 48 tyg. badania.

Długość okresu leczenia, dla którego autorzy publikacji *Kimball 2023* przedstawili wyniki wynosił 16 i 52 tygodnie.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* w ramach terapii standardowej (SOC) dozwolone było stosowanie miejscowej lub ogólnoustrojowej antybiotykoterapii obejmującej tetracykliny (m.in. minocyklinę oraz doksycylinę), leki przeciwbólowe oraz środki antyseptyczne i opatrunkowe.

Diagram opisujący schematy terapeutyczne zastosowane w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram opisujący schematy terapeutyczne zastosowane w badaniu *SUNSHINE i SUNRISE* [32]



Pod względem metodologicznym badanie *SUNSHINE i SUNRISE* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

Podsumowując, oba badania kliniczne są do siebie zbliżone pod względem, metodologii, populacji, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji, w związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu statystycznej agregacji danych pochodzących z niniejszych prób klinicznych (metaanaliza statystyczna).

4.3. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej sekukinumabu stosowanego w dawce 300 mg w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) względem grupy kontrolnej stosującej placebo oceniano na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy (SUNSHINE/SUNRISE). W obu grupach pacjentów dozwolone było stosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care; SOC*), tj. SEC q4w+SOC vs PL+SOC.

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR – główny punkt końcowy;
- Odpowiedź na leczenie AN50;
- Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych;
- Zaostrzenia choroby;
- Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. *Numeric Rating Scale*);
- Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*);
- Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale*).

Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że podczas 16 tygodni leczenia SEC+SOC jest lepsze niż placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli odpowiedzi na leczenie wg HiSCR definiowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok.

Ponadto, celem badań SUNSHINE/SUNRISE było wykazanie, iż zastosowanie terapii sekukinumabem pozwala na podtrzymanie skuteczności terapii uzyskanej podczas pierwszych 16 tygodni leczenia w dłuższym, tj. 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie przedstawiono w załączniku.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu”.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla sekukinumabu+SOC względem PL+SOC w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego hidradenitis suppurativa (HS).

Wykresy typu *forest plot* dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu uleczenia (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	SEC q4w +SOC vs PL+SOC			
						OR (95%CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wynik metaanalizy; p	Ocena heterogeniczności*
Odpowiedź na leczenie wg HISCR	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	76 (42)	1,43 (0,93; 2,19)	-	1,64 (1,21; 2,22) p=0,001	Cochran Q=0,82(df=1) p=0,364
			PL+SOC	180	61 (34)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	84 (46)	1,89 (1,23; 2,89)	7 (5; 21)	common effects model*	I ² (inconsistency)=0,00%*
			PL+SOC	183	58 (31)				
Odpowiedź na leczenie ANSO	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	97*(53,9)	1,71 (1,13; 2,60)	8 (5; 34)	1,94 (1,45; 2,61) p<0,001	Cochran Q=0,71(df=1) p=0,40 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SOC	180	73*(40,6)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	105*(58,5)	2,21 (1,45; 3,36)	6 (4; 11)	common effects model*	
			PL+SOC	183	71*(38,8)				
Zaostrzenia choroby	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	42 (23)	0,74 (0,46; 1,19)	-	0,61 (0,43; 0,87) p=0,006	Cochran Q=1,41(df=1) p=0,235
			PL+SOC	180	52 (29)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	28 (16)	0,49 (0,29; 0,82)	9 (5; 31)	common effects model*	I ² (inconsistency)=29,04%
			PL+SOC	183	50 (27)				
Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	222	80 (36)	-	-	1,50 (1,00; 2,40) p=0,025**	-
			PL+SOC	230	62 (27)				
Poprawa jakości życia wg skali DLQI	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	128	62 (48)	2,31 (1,38; 3,87)	6 (4; 14)	2,09 (1,47; 2,98) p<0,001*	
			PL+SOC	128	62 (48)				

	PL+SOC	128	37*(29)	common effects model*	Cochran Q=0,26(df=1) p=0,609 I ² (inconsistency)=0,00%
SUNRISE	SECq4w+SOC	142	67 (47)	1,92 (1,19; 3,11)	7 (4; 25)
	PL+SOC	145	46*(32)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Obliczono przez autorów badań SUNSHINE/SUNRISE; SEC – sekukinumab, q4w – dawkowanie co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); SOC - terapia standardowa (ang. standard of care); PL – placebo

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu leczenia (SUNSHINE/SUNRISE) – dane ciągłe [32]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	SEC q4w +SOC vs PL+SOC		Ocena heterogeniczności*
					Średnia zmiana LSM (SE) ^A	Różnica średnich zmian (95% CI)	
Zmiana liczby ropni i guzów zapalnych względem wartości wyjściowej (AN) (%)	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	-42,4 (4,0)	-18,5 (-29,3; -7,6) p=0,0004**	Cochran Q=0,28(df=1) p=0,599 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SOC	180	-24,3 (4,3)		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	-45,5 (4,1)	-22,9 (-35,2; -10,6) p=0,0001**	common effects model*
			PL+SOC	183	-22,4 (4,8)		
Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS) [pkt.]	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	139	67,6 (bd)	-	-
			PL+SOC	143	63,4 (bd)		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	155	67,6 (bd)	-	-
			PL+SOC	149	63,2 (bd)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Obliczono przez autorów badań SUNSHINE/SUNRISE; SEC – sekukinumab, q4w – dawkowanie co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); SOC - terapia standardowa (ang. standard of care); PL – placebo; AN – liczba ropni i guzów zapalnych (ang. abscess and inflammatory nodule count); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); VAS – skala wizualna - analogowa (ang. visual analogue scale)

4.3.1. Odpowiedź na leczenie wg HiSCR

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania *SUNSHINE* i *SUNRISE* była odpowiedź na leczenie wg HiSCR zdefiniowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok podczas 16 tygodni leczenia.

Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem stosowanym co 4 tygodnie (q4w) częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR podczas 16 tygodni leczenia była wyższa i wynosiła 42%-46% względem 31%-34% w grupie kontrolnej (PL+SOC) [badanie *SUNSHINE/SUNRISE*].

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR wynosi 1,64 (95% CI: 1,21; 2,21), co oznacza, iż szansa wystąpienia $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych sekukinumabem w schemacie co 4 tygodnie (q4w) stanowi 163% analogicznej szansy w grupie placebo + SOC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem ($p=0,001$).

4.3.2. Odpowiedź na leczenie AN50

Zastosowanie terapii zawierającej sekukinumab (SECq4w+SOC) związane jest ze znacznie wyższą względem pacjentów stosujących placebo+SOC częstością występowania $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych (53,9%-58,5% w grupie SECq4w+SOC vs 38,84%-40,6% w grupie PL+SOC).

Obliczony na podstawie metaanalizy 2 badań *SUNSHINE/SUNRISE* iloraz szans wystąpienia $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie podczas 16 tygodni terapii wynosi 1,94 (95%CI: 1,45; 2,61), co oznacza iż szansa na $\geq 50\%$ redukcję liczby ropni i guzków zapalnych wśród pacjentów leczonych SEC+SOC jest niemal 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PL+SOC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem ($p<0,001$).

4.3.3. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych

W badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* analizowano procentową zmianę w liczbie ropni i guzków zapalnych po 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej.

Zastosowanie leczenia zawierającego sekukinumab (SECq4w) podczas 16 tygodni terapii skutkuje znaczącą redukcją liczby ropni oraz guzków zapalnych wynoszącą od 42,4%-45,5% w grupie SECq4w względem 22,4%-24,3% redukcji w grupie stosującej PL+SOC.

Obliczona w wyniku metaanalizy badań *SUNSHINE/SUNRISE* różnica różnica średnich zmian w zakresie liczby ropni i guzków zapalnych po 16 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -20,43 (95% CI: -28,56; -12,29). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem ($p<0,001$).

4.3.4. Zaostrzenia choroby

W badaniach *SUNSHINE* i *SUNRISE* analizowano częstość występowania zaostrzeń choroby zdefiniowanych jako $\geq 25\%$ zwiększenie liczby ropni i guzków zapalnych (AN) przy założeniu iż, minimalny wzrost w zakresie AN wynosi ≥ 2 względem wartości wyjściowej.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87), co oznacza, iż szansa wystąpienia zaostrzeń choroby wśród pacjentów leczonych SECq4w jest niższa i wynosi 61% analogicznej szansy w grupie PL+SOC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem ($p=0,006$).

4.3.5. Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30

Autorzy próbach klinicznych *SUNSHINE/SUNRISE* oceniali poziom nasilenia bólu skóry wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w oparciu o 11 stopniową numeryczną skalę NRS (ang. *numeric rating scale*). Stopień nasilenia bólu w skali NRS 30 określają liczby od 0 do 10 (gdzie, wartość 0 oznacza brak bólu natomiast wartość 10 – najsilniejszy, możliwy do wyobrażenia ból).

W badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po 16 tyg. leczenia obserwowano redukcję odczuwanego bólu skóry o $\geq 30\%$ lub o ≥ 2 jednostki, względem wartości wyjściowej, u chorych z początkowym wynikiem NRS wynoszącym ≥ 3 .

Obliczony przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* iloraz szans dotyczący redukcji odczuwanego przez pacjentów bólu skóry wg NRS30 wynosi 1,50 (95% CI: 1,00; 2,40), co oznacza iż, szansa na redukcję poziomu odczuwanego bólu o $\geq 30\%$ lub o ≥ 2 jednostki w grupie leczonej SECq4w+SOC jest znacznie wyższa i stanowi 150% analgicznej szansy w grupie PL+SOC. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem ($p=0,025$).

4.3.6. Poprawa jakości życia wg DLQI

W badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* oceniano jakość życia pacjentów wg skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). W ramach skali DLQI analizowano 6 obszarów funkcjonowania pacjenta takich jak: 1) objawy i odczucia, 2) codzienne czynności, 3) czas wolny, 4) prac i szkoła, 5) relacje osobiste oraz 6) leczenie. Możliwe do zastosowania kategorie odpowiedzi w zakresie wpływu leczenia na jakość życia pacjentów były następujące: „wcale – 0 pkt.” (ang. *not at all*), „trochę” – 1 pkt. (ang. *little*), „duży” – 2 pkt. (ang. *a lot*) lub „bardzo duży” – 3 pkt. (ang. *very much*). Całkowity wynik mieszczący się w skali od 0 do 30, pozwala określić wpływ HS na codzienne życie pacjentów, a im wyższa jego wartość tym wyższy wpływ choroby na jakość życia pacjentów: 0–1 – bez wpływu choroby na jakość życia, 2–5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6–10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11–20 – mocno obniżona jakość życia, 21–30 – bardzo mocno obniżona jakość życia.

Poprawę jakości życia wg skali DLQI zdefiniowano jako spadek liczby punktów w skali o ≥ 5 punktów względem wartości wyjściowej.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans poprawy jakości życia wg DLQI wynosi 2,09 (95% CI: 1,47; 2,98), co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej SECq4w+SOC jest ponad 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PL+SOC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SECq4w+SOC ($p<0,001$).

4.3.7. Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)

Analizowano jakość życia pacjentów wg skali EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels*). Kwestionariusz EQ-5D-3L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L (VAS). Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali. W przypadku badań *SUNSHINE* i *SUNRISE* w ocenie jakości życia wg EQ-5D-3L zastosowano wizualno-analogową skalę w (VAS). Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika badania w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).

W obu próbach klinicznych (*SUNSHINE/SUNRISE*) leczenie sekukinumabem w schemacie co 4 tygodnie (q4w) związane jest z wyższą względem pacjentów leczonych PL+SOC poprawą jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS), wyrażoną w postaci średniej zmiany liczby punktów w niniejszej skali po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej. Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego, uniemożliwił przeprowadzenie statystycznej agregacji danych.

4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (SECq4w+SOC vs PL+SOC) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych występujących podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) podczas 16 tygodniowego okresu obserwacji, takich jak:

- Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. *patients with serious or significant events*) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *serious adverse events by preferred term; SAEs*) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. *any adverse events by preferred term; AEs*);
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *most common adverse events by preferred term*): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *preferred term*), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. *system organ class*);
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events special interest, AESI*);
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*);
- Zakażenia grzybicze (Candida).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji *safety set*, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (*safety population*) lub jeśli otrzymali leczenie nawet jeśli randomizacja nie została przeprowadzona. Z uwagi, iż populacja *safety set* obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana (*SUNSHINE*: $N_{SECq4w} = 180$ vs $N_{PL+SOC} = 180$ oraz *SUNRISE*: $N_{SECq4w} = 180$ vs $N_{PL+SOC} = 183$). Zdarzenia niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według SOC (ang. *System Organ Class*) oraz podziału PT (ang. *Preferred Term*). W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) czyli zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie + SOC vs placebo + SOC w populacji dorosłych z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w oparciu o dwie randomizowane próby kliniczne *SUNSHINE* i *SUNRISE* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) [32]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)*	SEC q4w+SOC vs PL+SOC*			
						OR (95%CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy, p	Ocena heterogeniczności
Utrata z badania									
Utrata z badania ogółem	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	11 (6,11)	1,40	-	0,92 (0,51; 1,67) p=0,787	Cochran Q=1,33(df=1) p=0,249 I ² (inconsistency)=24,75%
			PL+SOC	180	8 (4,44)	(0,55; 3,57)	-		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	11 (6,11)	0,68	-	common effects model	
			PL+SOC	183	16 (8,74)	(0,31; 1,51)	-		
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33	-	0,83 (0,24; 2,90) p=0,766	Cochran Q=0,40(df=1) p=0,529 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SOC	180	1 (0,56)	(0,01; 8,19)	-		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	4 (2,22)	1,02	-	common effects model	
			PL+SOC	183	4 (2,20)	(0,25; 4,13)	-		
Ciężkie lub istotne klinicznie niepożądane (ang. patients with serious or significant events)									
Zgony	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-	-
			PL+SOC	180	0 (0)	-	-		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-	
			PL+SOC	183	0 (0)	-	-		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAES) nieprowadzące do zgonu	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	3 (2)	0,49	-	0,82 (0,34; 2,01) p=0,665	Cochran Q=0,94(df=1) p=0,332 I ² (inconsistency)=0,00%
			PL+SOC	180	6 (3)	(0,12; 2,0)	-		
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	6 (3)	1,23	-	common effects model	
			PL+SOC	183	5 (3)	(0,37; 4,10)	-		
SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	1 (1)	-	-	1,01 (0,29; 3,54)	-	

Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)		PL+SOC	180	1 (1)	1,00 (0,06; 16,11)	p=0,983	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,992 I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	4 (2)	1,02 (0,25; 4,13)	common effects model	
		PL+SOC	183	4 (2)	-	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. serious adverse events by preferred term; SAEs)							
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	0,49 (0,12; 2,00)	0,82 (0,34; 2,01) p=0,663	Cochran Q=0,87(df=1) p=0,330 I ² (inconsistency)=0,00%
		PL+SOC	180	6 (3,3)	-	common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	6 (3,3)	1,23 (0,37; 4,10)	-	
Najczęstsze SAEs, występujące ≥ 2 krotnie w którejkolwiek grupie (hidradenitis – zaostrzenia choroby)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,20 (0,001; 4,20)	-	-
		PL+SOC	180	2 (1,1)	-	-	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	
Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. any adverse events by preferred term)							
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	118 (65,6)	0,95 (0,62; 1,47)	0,97 (0,72; 1,32) p=0,87	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,879 I ² (inconsistency)=0,00%
		PL+SOC	180	120 (66,7)	-	common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	114 (63,3)	1,00 (0,65; 1,53)	-	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. most common adverse events by preferred term)							
Ból głowy	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	20 (11)	1,48 (0,72; 3,03)	1,32 (0,79; 2,20) p=0,287	Cochran Q=0,21(df=1) p=0,648 I ² (inconsistency)=0,00%
		PL+SOC	180	14 (8)	-	common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	17 (9)	-	-	

		PL+SOC	183	15 (18)	1,17 (0,56; 2,42)				
Zapalenie nosogardzieli	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	16 (9)	1,25 (0,58; 2,69)	-	0,86 (0,49; 1,50) p=0,592	Cochran Q=2,02(df=1) p=0,155	
		PL+SOC	180	13 (7)				I ² (inconsistency)=50,48%	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	9 (5)	0,55 (0,24; 1,28)	-		common effects model	
		PL+SOC	183	16 (9)					
Hidradenitis (zaostwienie choroby)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	5 (3)	0,19 (0,007; 0,50)	10 (7;20)	0,39 (0,09; 1,63) p=0,198	Cochran Q=4,93(df=1) p=0,026	
		PL+SOC	180	24 (13)				I ² (inconsistency)=79,73%	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	11 (6)	0,79 (0,35; 1,78)	-		random effects model	
		PL+SOC	183	14 (8)					
Zdarzenia niepożądane wg PT, występujące u ≥ 4 % pacjentów w którejkolwiek z grup (ang. treatment emergent AEs by preferred term, PT)									
Ból stawów	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	2 (1,1)	0,24 (0,05; 1,15)	-	0,23 (0,06; 0,80) p=0,021	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,886	
		PL+SOC	180	8 (4,4)				I ² (inconsistency)=0,00%	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	0,20 (0,02; 1,72)	-		common effects model	
		PL+SOC	183	5 (2,7)					
Biegunka	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	13 (7,2)	1,48 (0,62; 3,55)	-	0,91 (0,49; 1,70) p=0,773	Cochran Q=2,62(df=1) p=0,120	
		PL+SOC	180	9 (5,0)				I ² (inconsistency)=59%	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	7 (3,9)	0,53 (0,21; 1,36)	-		common effects model	
		PL+SOC	183	13 (7,1)					
Zmęczenie	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	8 (4,4)	1,00 (0,37; 2,73)	-	1,43 (0,62 ;3,26) p=0,401	Cochran Q=1,39(df=1) p=0,239	
		PL+SOC	180	8 (4,4)				I ² (inconsistency)=27,84%	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	6 (3,3)		-		common effects model	
		PL+SOC	183	6 (3,3)					

		PL+SOC	183	2 (1,1)	3,12 (0,62; 15,67)			
Ból pleców	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	0,36 (0,10; 1,40)	-	0,83 (0,17; 3,99) p=0,816	Cochran Q=2,95(df=1) p=0,086
		PL+SOC	180	8 (4,4)				I ² (inconsistency)=66,04%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	7 (3,9)	1,81 (0,52; 6,30)	-	random effects model	
		PL+SOC	183	4 (2,2)				
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. system organ class)								
Ogółem	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	118 (65,6)	0,95 (0,62; 1,47)	-	0,97 (0,72; 1,32) p=0,87	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,879
		PL+SOC	180	120 (66,7)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	114 (63,3)	1,00 (0,65; 1,53)	-		
		PL+SOC	183	116 (63,4)				
Zakażenia i zarażenia pasazytnicze	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	51 (28,3)	0,95 (0,60; 1,49)	-	0,95 (0,69; 1,30) p=0,748	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,989
		PL+SOC	180	53 (29,4)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	59 (32,8)	0,95 (0,61; 1,47)	-		
		PL+SOC	183	62 (33,9)				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	22 (12,2)	0,50 (0,28; 0,89)	-	0,58 (0,39; 0,88) p=0,01	Cochran Q=0,53(df=1) p=0,467
		PL+SOC	180	39 (21,7)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	22 (12,2)	0,68 (0,38; 1,23)	-		
		PL+SOC	183	31 (16,9)				
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	29 (16,1)	1,19 (0,67; 2,13)	-	1,08 (0,72; 1,63) p=0,719	Cochran Q=0,23(df=1) p=0,635
		PL+SOC	180	25 (13,9)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	26 (14,4)	0,98	-		
		PL+SOC	183	26 (14,4)				

	PL+SOC	183	27 (14,8)	(0,54; 1,75)				
Zaburzenia układu nerwowego	SUNSHINE	180	26 (14,4)	1,21 (0,66; 2,23)	-	1,23 (0,79; 1,91) p=0,351	Cochran Q=0,01(df=1) p=0,940	I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	22 (12,2)			common effects model		
	PL+SOC	180	24 (13,3)	1,25 (0,67; 2,36)	-			
	SECq4w+SOC	183	20 (10,9)					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	SUNSHINE	180	22 (12,2)	0,95 (0,51; 1,78)	-	0,98 (0,60; 1,59) p=0,924	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,892	I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	23 (12,8)			common effects model		
	PL+SOC	180	14 (7,8)	1,02 (0,47; 2,20)	-			
	SECq4w+SOC	183	14 (7,7)					
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	SUNSHINE	180	14 (7,8)	0,48 (0,24; 0,95)	14 (8; 163)	0,61 (0,37; 1,00) p=0,052	Cochran Q=1,12(df=1) p=0,289	I ² (inconsistency)=11,10%
	SECq4w+SOC	180	27 (15,0)			common effects model		
	PL+SOC	180	14 (7,8)	0,82 (0,39; 1,72)	-			
	SECq4w+SOC	183	17 (9,3)					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	SUNSHINE	180	12 (6,7)	1,21 (0,51; 2,89)	-	1,12 (0,60; 2,08) p=0,731	Cochran Q=0,08(df=1) p=0,782	I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	10 (5,6)			common effects model		
	PL+SOC	180	10 (5,6)	1,02 (0,41; 2,51)	-			
	SECq4w+SOC	183	10 (5,5)					
Zakażenia pasożytnicze	SUNSHINE	180	14 (7,8)	0,81 (0,39; 1,69)	-	0,90 (0,53; 1,54) p=0,707	Cochran Q=0,18(df=1) p=0,673	I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	17 (9,7)			common effects model		
	PL+SOC	180	14 (7,8)	1,02 (0,47; 2,20)	-			
	SECq4w+SOC	183	14 (7,7)					

Zaburzenia metaboliczne oraz zaburzenia odżywiania	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	9 (5,0)	1,53 (0,53; 4,38)	-	1,01 (0,47; 2,15) p=0,983	Cochran Q=1,27(df=1) p=0,259
		PL+SOC	180	6 (3,3)			common effects model	I ² (inconsistency)=21,50%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	5 (2,8)	0,63 (0,20; 1,95)	-		
		PL+SOC	183	8 (4,4)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	7 (3,9)	0,69 (0,26; 1,85)	-	0,88 (0,42; 1,82) p=0,724	Cochran Q=0,53(df=1) p=0,467
		PL+SOC	180	10 (5,6)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	7 (3,9)	1,19 (0,39; 3,62)	-		
		PL+SOC	183	6 (3,3)				
Zaburzenia psychiczne	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	5 (2,8)	1,00 (0,28; 3,52)	-	0,87 (0,41; 1,86) p=0,721	Cochran Q=0,07(df=1) p=0,787
		PL+SOC	180	5 (2,8)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	8 (4,4)	0,80 (0,31; 2,09)	-		
		PL+SOC	183	10 (5,5)				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	2 (1,1)	0,49 (0,09; 2,73)	-	1,01 (0,38; 2,72) p=0,983	Cochran Q=1,09(df=1) p=0,296
		PL+SOC	180	4 (2,2)			common effects model	I ² (inconsistency)=8,26%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	6 (3,3)	1,54 (0,43; 5,56)	-		
		PL+SOC	183	4 (2,2)				
Zaburzenia oczne	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	4 (2,2)	1,34 (0,30; 6,08)	-	0,86 (0,29; 2,59) p=0,790	Cochran Q=0,71(df=1) p=0,399
		PL+SOC	180	3 (1,7)			common effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	2 (1,1)	0,50 (0,009; 2,78)	-		
		PL+SOC	183	4 (2,2)				
	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	5 (2,8)		-	1,47 (0,62; 3,48)	

Zaburzenia układu rozdrocznego i piersi	PL+SOC	180	6 (3,3)	0,83 (0,25; 2,77)	p=0,397 common effects model Cochran Q=1,74(df=1) p=0,187 I ² (inconsistency)=42,67%
	SECq4w+SOC	180	8 (4,4)	2,79 (0,73; 10,69)	
	PL+SOC	183	3 (1,6)	-	
Zaburzenia nerek i układu moczowego	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	1,51 (0,25; 9,14)	p=0,353 common effects model Cochran Q=2,39(df=1) p=0,122 I ² (inconsistency)=58,08%
	PL+SOC	180	2 (1,1)	-	
	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,11 (0,01; 2,07)	
	PL+SOC	183	4 (2,2)	-	
Zaburzenia naczyniowe	SECq4w+SOC	180	4 (2,2)	2,02 (0,37; 11,19)	p=0,396 common effects model Cochran Q=0,11(df=1) p=0,735 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	2 (1,1)	-	
	SECq4w+SOC	180	4 (2,2)	1,36 (0,30; 6,18)	
	PL+SOC	183	3 (1,6)	-	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	SECq4w+SOC	180	2 (1,1)	0,49 (0,09; 2,73)	p=0,299 common effects model Cochran Q=0,05(df=1) p=0,832 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	4 (2,2)	-	
	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,31)	
	PL+SOC	183	1 (0,5)	-	
Zaburzenia immunologiczne	SECq4w+SOC	180	2 (1,1)	5,06 (0,24; 106,06)	p=0,299 common effects model Cochran Q=0,05(df=1) p=0,820 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	0 (0)	-	
	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,31)	
	PL+SOC	183	0 (0)	p=0,212	
Zaburzenia serca	SUNSHINE	180	1 (0,6)	3,03 (0,31; 29,13)	

SUNRISE	PL+SOC	180	0 (0)	3,02 (0,12; 74, 31)	p=0,338 common effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,998 I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	3,02 (0,12; 74, 31)		
	PL+SOC	183	0 (0)	-		
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	5 (2,8)	2,54 (0,49; 13,28)	2,72 (0,72; 3,06) p=0,141 common effects model	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,893 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	2 (1,1)	-		
	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	3,08 (0,32; 29,94)		
SUNRISE	PL+SOC	183	1 (0,5)	-	0,81 (0,21; 3,04) p=0,752 common effects model	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,864 I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	1,00 (0,06; 16,11)		
	PL+SOC	180	1 (0,6)	-		
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	1,00 (0,06; 16,11)	0,81 (0,21; 3,04) p=0,752 common effects model	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,864 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	1 (0,6)	-		
	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	0,76 (0,17; 3,44)		
SUNRISE	PL+SOC	183	4 (2,2)	-	-	-
	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-		
	PL+SOC	180	0 (0)	-		
SUNRISE	PL+SOC	180	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,31)	0,95 (0,69; 1,30) p=0,748 common effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,989 I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	51 (28)	0,95 (0,60; 1,49)		
	PL+SOC	180	53 (29)	-		
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	51 (28)	0,95 (0,60; 1,49)	0,95 (0,69; 1,30) p=0,748 common effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,989 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	180	53 (29)	-		
	SECq4w+SOC	180	59 (33)	0,95 (0,61; 1,47)		
SUNRISE	PL+SOC	183	62 (34)	-	0,92 (0,60; 1,41)	-
	SECq4w+SOC	180	26 (14)	-		
	PL+SOC	180	26 (14)	-		

Infekcje górnych dróg oddechowych (HLT) [§]	PL+SOC	180	22 (12)	1,21 (0,66; 2,23)	p=0,697 common effects model	Cochran Q=1,56(df=1) p=0,211 I ² (inconsistency)=36,06%
	SECq4w+SOC	180	21 (12)	0,70 (0,38; 1,28)		
	PL+SOC	183	29 (16)	-		
Infekcje grzybicze [¶] (HLGT) ^{§§}	SECq4w+SOC	180	1 (1)	0,14 (0,02; 1,13)	0,89 (0,03; 29,06) p=0,947 random effects model	Cochran Q=8,06(df=1) p=0,005 I ² (inconsistency)=87,60%
	PL+SOC	180	7 (4)	-		
	SECq4w+SOC	180	13 (7)	4,67 (1,31; 16,68)		
Infekcje Candida ^{¶¶} (HLT) [§]	PL+SOC	183	3 (2)	18 (10; 76)	0,90 (0,09; 8,95) p=0,925 random effects model	Cochran Q=2,83(df=1) p=0,093 I ² (inconsistency)=64,61%
	SECq4w+SOC	180	1 (1)	0,25 (0,03; 2,22)		
	PL+SOC	180	4 (2)	-		
Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)	SECq4w+SOC	180	5 (3)	2,59 (0,50; 13,50)	0,88 (0,42; 1,82) p=0,723 common effects model	Cochran Q=0,19(df=1) p=0,666 I ² (inconsistency)=0,00%
	PL+SOC	183	2 (1)	-		
	SECq4w+SOC	180	9 (5)	1,00 (0,39; 2,58)		
Nadwrażliwość	PL+SOC	180	9 (5)	0,72 (0,22; 2,31)	1,01 (0,17; 5,85) p=0,991 common effects model	Cochran Q=0,79(df=1) p=0,373 I ² (inconsistency)=0,00%
	SECq4w+SOC	180	5 (3)	-		
	PL+SOC	183	7 (4)	0,33 (0,01; 8,19)		
Nowotwory złośliwe lub niespecyficzne	PL+SOC	180	1 (1)	2,04 (0,18; 22,75)	-	-
	SECq4w+SOC	180	2 (1)	-		
	PL+SOC	183	1 (1)	-		
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-
SUNSHINE	PL+SOC	180	1 (1)	-	-	-
SUNRISE	SECq4w+SOC	180	2 (1)	-	-	-
SUNRISE	PL+SOC	183	1 (1)	-	-	-
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-
SUNSHINE	PL+SOC	180	1 (1)	-	-	-
SUNRISE	SECq4w+SOC	180	2 (1)	-	-	-
SUNRISE	PL+SOC	183	1 (1)	-	-	-
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-

Włókno sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	SUNRISE	PL+SOC	180	0 (0)		
		SECq4w+SOC	180	0 (0)		
		PL+SOC	183	0 (0)		
Choroba zapalna jelit*	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)		
		PL+SOC	180	0 (0)		
	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	1 (1)	3,03 (0,12; 74,31)	
	SUNRISE	PL+SOC	183	0 (0)		
Zakażenia grzybicze (Candida)						
Zakażenia grzybicze sromu i pochwy	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,55)	3,03 (0,31; 29,13) p=0,338
		PL+SOC	180	0 (0)		
	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,31)	common effects I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	PL+SOC	183	0 (0)		
Zakażenia grzybicze	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,19)	
		PL+SOC	180	1 (0,6)		
	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)		
	SUNRISE	PL+SOC	183	0 (0)		
Zakażenia grzybicze skóry	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,14 (0,01; 2,74)	0,78 (0,19; 3,18) p=0,733
		PL+SOC	180	3 (1,7)		
	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	3,08 (0,32; 29,94)	common effects I ² (inconsistency)=62,73%
	SUNRISE	PL+SOC	183	1 (0,5)		
Grzybica jamy ustnej	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)		
	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)		

	PL+SOC	180	0 (0)	
SUNRISE	SECq4w+SOC	180	1 (0,6)	3,03 (0,12; 74,31)
	PL+SOC	183	0 (0)	-
	SECq4w+SOC	180	0 (0)	
SUNSHINE	PL+SOC	180	0 (0)	-
Zakażenia grzybicze penisa 16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,31)
	PL+SOC	183	1 (0,5)	-

SEC q2w – sekuminumab stosowany w schemacie co 2 tygodnie (ang. every 2 weeks); SOC – terapia standardowa (ang. standard of care), PL – placebo; bd – brak danych; X Infekcje grzybicze obejmują: grzybicę sromu i pochwy, kandydozę; jamy ustnej, skóry, języka, stóp, ciała, grzybicze zakażenia narządów płciowych, zakażenia Candida, grzybicze zakażenia ucha, łupież pstry, grzybica skóry, grzybica podudzi i kandydoza żołądki i napletka ; Y Zakażenia grzybicze Candida obejmują: kandydoza sromu i pochwy, zakażenia drożdżakowe, kandydoza skóry, kandydoza jamy ustnej i drożdżakowe zapalenie żołądki i napletka; Y Odnutowano jeden przypadek choroby zapalnej jelit oraz jeden przypadek wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Iloraz szans obliczono metoda Peto (OR_{Peto}); § HLT - high level term; §§HLGT – high level group term

Analiza dostępnych danych wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (SEC q4w+SOC vs PL+SOC). Sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów.

4.4.1. Zgony

W żadnym z badań *SUNSHINE/SUNRISE* nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów podczas 16-tygodniowego okresu leczenia.

4.4.2. Utrata pacjentów z badania, rezygnacje z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT

Pomiędzy porównywanymi grupami (SECq4w+SOC vs PL+SOC) nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania:

- Utraty z badania ogółem; $OR_{meta} = 0,92$ (95% CI: 0,51; 1,67);
- Utraty z powodu zdarzeń niepożądanych; $OR_{meta} = 0,83$ (95% CI: 0,24; 3,54);
- Rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; $OR_{meta} = 1,01$ (95% CI: 0,29; 2,01).
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu; $OR_{meta} = 0,82$ (95% CI: 0,34; 2,01);

Zarówno wśród pacjentów leczonych SECq4w+SOC, jak również PL+SOC częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg PT ogółem była niska i wynosiła od 1,7%- 3,3% w grupie sekukinumabu oraz od 2,7%-3,3% wśród pacjentów stosujących placebo + SOC (badanie *SUNSHINE/SUNRISE*). Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wg PT wynosi 0,82 (95% CI: 0,34; 2,01) i jest korzystny dla pacjentów leczonych sekukinumabem, nie osiągnął on jednak poziomu istotności statystycznej. Żadne z obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) nie prowadziło do zgonu.

Ciężkie zdarzenie niepożądane występującym co najmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup terapeutycznych (hidradenitis) obserwowano jedynie w badaniu *SUNSHINE* (0% w grupie SEC q4w+SOC vs 1,1% w grupie PL+SOC). Obliczony iloraz szans wynosi 0,20 (95% CI: 0,001; 4,20) i nie jest istotny statystycznie. W przypadku badania *SUNRISE* nie odnotowano przypadków wystąpienia niniejszego zdarzenia niepożądanego.

4.4.3. Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *adverse events by preferred term*)

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano zbliżone odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem (63,3%-65,6% w grupie SEC q4w+SOC) vs (63,4%- 66,7% w grupie PL+SOC).

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań *SUNSHINE/SUNRISE* iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej; $OR_{meta} = 0,97$ (95%CI: 0,72; 1,32).

Pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych wg PT takich jak:

- Ból głowy; $OR_{meta} = 1,32$ (95% CI: 0,79; 2,20);
- Zapalenie nosogardzieli; $OR_{meta} = 0,86$ (95% CI: 0,49; 1,50);
- Hidradenitis (zaostrenie choroby): $OR_{meta} = 0,39$ (95% CI: 0,09; 1,63)

Obliczone na podstawie metaanalizy 2 badań *SUNSHINE/SUNRISE* ilorazy szans dla zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 4\%$ pacjentów nie wykazują poziomu istotności statystycznej:

- Bóle stawów; $OR_{meta} = 0,23$ (95% CI: 0,06; 0,80);
- Biegunka; $OR_{meta} = 0,91$ (95% CI: 0,49; 1,70);

- Zmęczenie; $OR_{meta} = 1,43$ (95% CI: 0,62 ; 3,26);
- Ból pleców; $OR_{meta} = 0,83$ (95% CI: 0,17; 3,99).

4.4.4. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. *System Organ Class*)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych w klasyfikacji narządów i organów (SOC) ogółem, jak również zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażeń pasożytniczych, zaburzeń metabolicznych oraz zaburzeń odżywiania, urazów, zatruc i powikłaniach po zabiegach, zaburzeń psychicznych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń ocznych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń immunologicznych, zaburzeń serca, zaburzeń ucha i błędnika, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych oraz problemów z produktem.

4.4.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events special interest, AESIs*)

Obliczone w wyniku metaanalizy 2 badań *SUNSHINE/SUNRISE* ilorazy szans dla zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takie jak infekcje oraz zakażenia, infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybiczne (HLGT) oraz zakażenia grzybicze (*Candida*) [HLT] nie są istotne statystycznie.

4.4.6. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. *medical dictionary for regulatory activities*)

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (SECq4w+SOC vs PL+SOC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wg MedDRA takich jak nadwrażliwość, nowotwory złośliwe lub niespecyficzne oraz choroby zapalnej jelit. W żadnym z badań poddanych ocenie (*SUNSHINE/SUNRISE*) nie obserwowano przypadków wystąpienia większych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych.

4.4.7. Zakażenia grzybicze (*Candida*)

Częstość występowania zakażeń grzybiczych (*Candida*) zarówno wśród pacjentów leczonych SECq4w+SOC, jak również PL+SOC była niska i wynosiła $\leq 1,7\%$. Obliczone ilorazy szans wystąpienia zakażeń grzybiczych (*Candida*) nie są istotne statystycznie:

- Zakażenia grzybicze: $OR = 0,33$ (95% CI: 0,01; 8,19);
- Zakażenia grzybicze sromu i pochwy: $OR_{meta} = 3,03$ (95% CI: 0,31; 29,13);
- Zakażenia grzybicze skóry: $OR_{meta} = 0,78$ (95% CI: 0,19; 3,18);
- Grzybica jamy ustnej; $OR = 3,03$ (95% CI: 0,12; 74,31);
- Zakażenia grzybicze penisa; $OR = 0,33$ (95% CI: 0,01; 8,31).

Podsumowując, analizowane opcje terapeutyczne (SECq4w+SOC vs PL+SOC) są porównywalne pod względem częstości występowania wszystkich ocenianych zakażeń grzybiczych (*Candida*).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

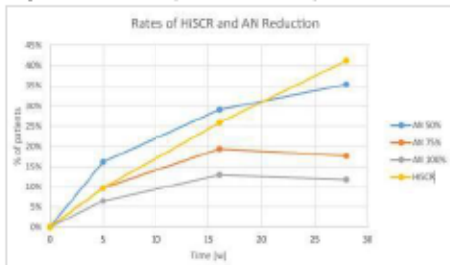
W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną produktu leczniczego Cosentyx[®] (substancja czynna: sekukinumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa:

- 1 wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej *Fernandez-Crehuet 2023* [51];
- 1 wieloośrodkowe badanie obserwacyjne *Ribero 2021* [52];
- 1 retrospektywne badanie kohortowe *Reguia 2020* [53].

Charakterystykę zidentyfikowanych doniesień naukowych oraz wnioski dotyczące bezpieczeństwa płynące z niniejszych doniesień przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Dane dotyczące efektywności praktycznej dla sekukinumabu [51, 52, 53]

Badanie	Charakterystyka	
<i>Fernandez-Crehuet 2023</i> [51]	Metodologia	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone zostało w 9 szpitalach w Hiszpanii.
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (w oparciu o skalę IHS4 lub Hurley); ▪ brak odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazanie do leczenia adalimumabem; ▪ udzielenie zgody na udział w badaniu.
	Interwencja	Sekukinumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n (%): 12 (25,53) Sekukinumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, n (%):35 (74,046) Okres leczenia: 16 tygodni.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie wg HiSCR obserwowano u 48,9% pacjentów; ▪ Istotna statystycznie redukcja nasilenia objawów choroby wg IHS4 odnotowano u 55% pacjentów (redukcja liczby punktów z 21,1 (SD: 1,9) do 12,7 (11,6); p<0,0001; ▪ Istotna statystycznie redukcja nasilenia bólu wg NRS z 7,2 pkt. (SD:2,3) do 5 pkt. (SD: 2,7); p<0,0001; ▪ Brak różnic w skuteczności klinicznej w zależności od schematu dawkowania SEC; ▪ Rejestrowano średnią redukcję guzków zapalnych [4,0 (SD:3,4) wyjściowo vs 2,5 (SD: 3,0) po zakończeniu leczenia]; ▪ Rejestrowano średnią redukcję ropni [2,9 (SD:2,5) wyjściowo vs 1,6 (SD: 2,2) po zakończeniu leczenia]; ▪ Rejestrowano średnią redukcję sączących się przetok [2,9 (SD: 2,6) wyjściowo vs 1,7 (SD: 2,0) po zakończeniu leczenia].
<i>Ribero 2021</i> [52]	Metodologia	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone we Włoszech
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 31 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ Odsetek kobiet: 55%; ▪ Średni wiek pacjentów: 40 lat (SD: 14); ▪ Odsetek osób palących: 68% ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (II stopień: 42% pacjentów, III stopień 58% pacjentów); ▪ Niepowodzenie lub przeciwwskazanie do leczenia lekami grupy anty-TNF-alfa.
	Interwencja	SEC w dawce 300mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia. Okres leczenia wynosił 28 tygodni.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie wg HiSCR podczas kolejno 5., 16., i 20 tygodni leczenia wynosiła odpowiednio: 10%, 26% oraz 47%; ▪ Odpowiedź na leczenie AN50 podczas kolejno 5., 16., i 24 tygodni leczenia wynosiła odpowiednio: 16%, 29% oraz 35%; ▪ Odpowiedź na leczenie AN75 podczas kolejno 5., 16., i 24 tygodni wynosiła

Badanie	Charakterystyka	
		<p>odpowiednio: 10%, 19% oraz 18%;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie AN100 podczas kolejno 5., 16., i 24 tygodni wynosiła odpowiednio: 10%, 13% oraz 12%;  <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odnotowano redukcję nasilenia objawów HS, mierzonych z zastosowaniem skali IHS4. Średnia liczba punktów w skali IHS4 uległa redukcji z 19 pkt. (SD: 20) na początku badania do 10 pkt. (SD: 6) po 28 tygodniach leczenia.
<p>Reguia 2020 [53]</p>	<p>Metodologia</p>	<p>Retrospektywne badanie kohortowe</p>
	<p>Populacja</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa; ▪ Odsetek kobiet: 60%* (12/20 pacjentów); ▪ Odsetek mężczyzn: 40%* (8/20 pacjentów); ▪ Średni wiek pacjentów: 37 lat (SD: 13,6); ▪ BMI: 26 (SD: 6,6); ▪ I, II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (I stopień: 10% pacjentów*, II stopień: 65% pacjentów*, III stopień: 25% pacjentów*); ▪ Średnia wartość HS-PGA wynosiła 4 (ciężka postać HS); ▪ Stosowane uprzednio leczenie: antybiotykoterapia, ertapen, anty-TNF-alfa, infliksimab, adalimumab, anakira (w przypadku wcześniejszego niepowodzenia leczenia).
	<p>Interwencja</p>	<p>SEC w dawce 300 mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie co 4 tygodnie. Okres obserwacji 16 tygodni.</p>
	<p>Wyniki</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie wg HiSCR w 16 tygodniu leczenia wyniosła 75% (15/25 pacjentów); ▪ Odnotowano redukcję nasilenia objawów choroby wg HS-PHA z 4 do 2 pkt.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; SD- odchylenie standardowe, AN50, 75, 100 - 50%, 75% i 100% redukcja ropni i guzków zapalnych; IHS4 – skala oceniająca nasilenie objawów HS (ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score system*); BMI – wskaźnik masy ciała; HS-PGA - skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy (ang. *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*)

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx[®]) podawanego w postaci iniekcji podskórnej w populacji dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

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

6.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [14], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Cosentyx[®] oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [40],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [41],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [42],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [43],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [44].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem sekukinumabu w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów z hidradenitis suppurativa (HS).

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji, badania retrospektywne, opisy serii przypadków, opisy przypadków (jeśli będą dostępne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w dniach 22.03.2023 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx[®] [45].

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx[®]

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Cosentyx[®] [45].

Ponad 20 000 pacjentów było leczonych sekukinumabem w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach terapeutycznych (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, hidradenitis suppurativa [HS] i inne choroby autoimmunologiczne), co odpowiada 34 908 pacjentolat ekspozycji. Spośród nich ponad 14 000 pacjentów było eksponowanych na leczenie sekukinumabem przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

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

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych* oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cosentyx[®] do obrotu w oparciu o ChPL [45]

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

*Badania kliniczne kontrolowane placebo (faza III) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA, AS, nr-axSpA i HS, którym podawano 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo do 12 tygodni (łuszczycy) lub 16 tygodni (PsA, AS, nr-axSpA i HS) czasu trwania leczenia. **Zgłaszano przypadki u pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Pacjenci z *hidradenitis suppurativa* są bardziej podatni na zakażenia. W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w *hidradenitis suppurativa* (łącznie 721 pacjentów leczonych sekukinumabem i 363 pacjentów leczonych placebo przez okres do 16 tygodni), zakażenia były liczbowo większe w porównaniu z obserwowanymi w badaniach łuszczycy (30,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z 31,7% u pacjentów leczonych placebo). Większość z nich nie charakteryzowała się ciężkim przebiegiem. Były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie wymagały przerwania leczenia.

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w łuszczycy plackowatej (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów leczonych placebo przez okres do 12 tygodni), zakażenia odnotowano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z 18,9% pacjentów leczonych placebo. Większość zakażeń obejmowała niepoważne i łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosogardzieli, które nie wymagały przerwania leczenia. Odnotowano wzrost liczby kandydów śluzówki lub skóry, co jest zgodne z mechanizmem działania, ale przypadki te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie były poważne, reagowały na standardowe leczenie i nie wymagały przerwania leczenia. Poważne zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem i u 0,3% pacjentów leczonych placebo.

W całym okresie leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem przez okres do 52 tygodni w przypadku większości pacjentów), zakażenia odnotowano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na rok obserwacji). Poważne zakażenia odnotowano u 1,2% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,015 na rok obserwacji).

Częstości zakażeń obserwowane w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów i osiowego zapalenia stawów (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i nieradiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa) były podobne do obserwowanych w badaniach łuszczycy.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy, neutropenia była częściej obserwowana podczas stosowania sekukinumabu niż placebo, ale większość przypadków była łagodna, przemijająca i odwracalna. Neutropenię $<1,0 \cdot 0,5 \times 10^9/l$ (stopień 3 wg CTCAE) odnotowano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów otrzymujących sekukinumab, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie odnotowano przypadków cięższej neutropenii. Niepoważne zakażenia ze zwykłą odpowiedzią na standardowe leczenie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu odnotowano w pozostałych 3 przypadkach.

Częstość neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów oraz w osiowym zapaleniu stawów (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i nieradiograficzne osiowe zapalenie stawów kręgosłupa) oraz w *hidradenitis suppurativa* była podobna do łuszczycy.

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

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych obserwowano pokrzywkę i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab.

Immunogenność

W badaniach klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i osiowego zapalenia stawów (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i nieradiograficznego osiowego zapalenia stawów kręgosłupa) oraz *hidradenitis suppurativa*, u mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem rozwinęły się przeciwciała

przeciwko sekukinumabowi do 52 tygodnia leczenia. Około połowa pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizowała lek, ale nie było to związane z utratą skuteczności lub nieprawidłowościami farmakokinetycznymi.

Populacja pediatryczna

Działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano w dwóch badaniach III fazy u pacjentów pediatrycznych z łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie (badanie pediatryczne 1) było podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem z udziałem 162 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z ciężką łuszczycą plackowatą. Drugie badanie (badanie pediatryczne 2) to otwarte badanie z udziałem 84 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Profil bezpieczeństwa zgłoszony w tych dwóch badaniach był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych z JIA

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano również w badaniu III fazy u 86 pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z ERA i JPsA w wieku od 2 do mniej niż 18 lat. Profil bezpieczeństwa zgłoszony w tym badaniu był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłoszonym u dorosłych pacjentów

6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [40], *Food and Drug Administration* [41], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [42], WHO-UMC [43] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [44].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx[®] (sekukinumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [46]. Podnosi się w nim, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

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

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

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

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

Tabela 8. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx[®] [46]*

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

*Zaktualizowane na stronie EMA dzień 05.04.2023 r.

Należy podkreślić, iż wskazane powyżej zagrożenia dotyczą zastosowania produktu leczniczego Cosentyx[®] w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Niniejszy plan zarządzania ryzykiem dla leku Cosentyx[®] nie uwzględnia jeszcze wskazania Hidradenitis suppurativa.

Na stronie EMA zidentyfikowano również dwa dokumenty PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu w dniach 11-14 stycznia 2021 [48] oraz 3-6 maja 2021 [49] dla sekukinumabu, w których wymienia się dwa działania niepożądane: paraliż twarzy (ang. *facial paralysis*) oraz zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha; EPITT).

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

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zidentyfikowano informacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Cosentyx[®] [42], pochodzące z dokumentu zatytułowanego „Nowa treść informacji o produkcie -zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Zidentyfikowane dane na stronie URPLiB stanowią fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu PRAC w dniach 3–6 maja 2021 r. (zidentyfikowane wcześniej na stronie EMA) [50].

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

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego:

Rozdział 4.8. Działania niepożądane

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

II. Ulotka dołączona do opakowania:

Rozdział 4. Możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane

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

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

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronach nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx[®] w leczeniu pacjentów z hidradenitis suppurativa.

MHRA

Na stronach **Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre** nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx[®] w leczeniu pacjentów z hidradenitis suppurativa.

WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [47], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 9. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx[®] [47]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 120 450
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	985
Zaburzenia w obrębie serca	1 725
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	116
Zaburzenia ucha i błędnika	1349
Zaburzenia endokrynologiczne	277
Zaburzenia oka	2 372
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13 053
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	54 870
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	817
Zaburzenia układu immunologicznego	3 372
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	25 108
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	26 235
Badania diagnostyczne	6 551
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	2 138
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	20 431
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 203
Zaburzenia układu nerwowego	10 305
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	347
Zgłoszenia dotyczące produktu	4 950
Zaburzenia psychiczne	5 271
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1557
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	882
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 918
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34 002
Uwarunkowania społeczne	211
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 531

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 120 450
Zaburzenia naczyniowe	2 344
Rozkład ADR w podziale na lata	Liczba ADR (%)
2022	15 613 (13%)
2021	18 182 (15%)
2020	16 831 (14%)
2019	26 791 (22%)
2018	22 050 (18%)
Rozkład ADR w podziale na płeć	
Kobiety	67 175 (56%)
Mężczyźni	47 264 (39%)
Nie określono	6 011 (5%)

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cosentyx[®], aktualne na dzień 05 kwietnia 2023 r.

6.5. Ocena bezpieczeństwa sekukinumabu w oparciu o dodatkowe dowody naukowe

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne:

- 1 wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej *Fernandez-Crehuet 2023* [51];
- 1 wieloośrodkowe badanie obserwacyjne *Ribero 2021* [52];
- 1 retrospektywne badanie kohortowe *Reguia 2020* [53].

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano:

- 2 badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo terapii: *Prussiak 2019* [54], *Casseres 2020* [55];
- 6 opisów przypadków/serii przypadków: *Ramos 2021* [56], *Głowaczewska 2020* [57], *Schuch 2018* [58], *Thorlacius 2017* [58], *Jorgensen 2018* [60], *Konda 2022* [61].

Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem oraz zalecenia w zakresie monitoringu bezpieczeństwa terapii. Niniejsze dane przedstawiono w opracowaniu wtórnym *Holcomb 2021* [62].

Wyniki pochodzące z badań obserwacyjnych oraz jednoramiennych w których dostępne były dane dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w rozdziale „Analiza efektywności praktycznej”.

Charakterystykę zidentyfikowanych doniesień naukowych oraz wnioski dotyczące bezpieczeństwa płynące z niniejszych doniesień przedstawiono poniżej.

6.5.1. Badanie obserwacyjne *Fernandez-Crehuet 2023*

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne *Fernandez-Crehuet 2023* [51] dostępne w postaci pełnego tekstu publikacji, przeprowadzone zostało w 9 szpitalach w Hiszpanii.

Populację badania stanowili dorośli pacjenci z:

- rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (w oparciu o skalę IHS4 lub Hurley);
- brakiem odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazanie do leczenia adalimumabem;

- pacjenci którzy udzieliili zgody na udział w badaniu.

Długość okresu obserwacji wynosiła co najmniej 16 tygodni. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu była odpowiedź na leczenie wg HiSCR podczas 16 tygodni leczenia oraz bezpieczeństwo terapii czyli zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia.

Tabela 10. Charakterystyka badania obserwacyjnego *Fernandez-Crehuet 2023* [51]

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Liczba pacjentów		47
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)		40,9 (10,9)
Liczba kobiet, n (%)		24 (51,1)
BMI (kg/m ²)		29,6 (6,6)
HS w rodzinie pacjenta (tak), n (%)		23 (48,9)
Średnia długość trwania HS (SD), lata		18,8 (8,6)
Nasilenie choroby wg skali Hurley, n (%)	I	0 (0)
	II	22 (46,8)
	III	25 (53,2)
Średnia liczba lokalizacji HS (SD)		5,2 (2,0)
Wcześniejsze leczenie, średnia (SD)	Nie biologiczne	3,2 (2,2)
	Biologiczne	1,3 (0,7)
	Chirurgia	2,3 (2,7)
Średnia liczba guzków zapalnych (SD)		4,0 (3,4)
Średnia liczba ropni (SD)		2,9 (2,5)
Średnia liczba przetok (SD)		2,9 (2,6)
Średnia liczba punktów wg IHS4		21,1 (11,9)
Średnia liczba punktów w skali NRS		7,2 (2,3)
Stosowanie terapii skojarzonej, n (%)	Nie	34 (72,3)
	Antybiotyko-terapia systemowa	6 (12,8)
	Kortykosteroidy systemowo	7 (14,9)
Chirurgia skojarzona, n (%)	Tak	2 (4,3)
	Nie	45 (95,7)
Charakterystyka interwencji: długość terapii wynosiła 16 tygodni		
Sekukinumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n (%)		12 (25,53)
Sekukinumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, n (%)		35 (74,046)
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa		
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)		3 (6,82)
Grzybica jamy ustnej, n (%)		1 (2,1)
Zaostrzenie łuszczycy, n (%)		1 (2,1)
Bóle stawów i stany zapalne, n (%)		1 (2,1)

Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	9 (19,11)
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	2 (4,3)
Utrata pacjentów z badania z powodu pogorszenia HS, n (%)	1 (2,1)
Utrata pacjentów z badania z powodu braku odpowiedzi na leczenie, n (%)	6 (12,8)

W oparciu o wyniki badania retrospektywnego badania obserwacyjnego *Fernandez-Crehuet 2023* należy wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa sekukinumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła poniżej 7%, natomiast utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych poniżej 5%.

6.5.2. Badanie obserwacyjne *Ribero 2021 i Reguia 2020*

Szczegółowe dane dotyczące badań obserwacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [52, 53]

Badanie	Charakterystyka	
<i>Ribero 2021</i> [52]	Metodologia	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone we Włoszech
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 31 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ Odsetek kobiet: 55%; ▪ Średni wiek pacjentów: 40 lat (SD: 14); ▪ Odsetek osób palących: 68% ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (II stopień: 42% pacjentów, III stopień 58% pacjentów); ▪ Niepowodzenie lub przeciwwskazanie do leczenia lekami grupy anty-TNF-alfa.
	Interwencja	SEC w dawce 300mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia. Okres leczenia wyniósł 28 tygodni.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podczas 28 tyg. leczenia krostki na twarzy przypominające trądzik były jedynym zarejestrowanym zdarzeniem niepożądany; ▪ Około 50% pacjentów (17/31 pacjentów) ukończyło udział w 28 tyg. badaniu. Nie podano przyczyn utraty pacjentów z badania.
<i>Reguia 2020</i> [53]	Metodologia	Retrospektywne badanie kohortowe
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa; ▪ Odsetek kobiet: 60%* (12/20 pacjentów); ▪ Odsetek mężczyzn: 40%* (8/20 pacjentów); ▪ Średni wiek pacjentów: 37 lat (SD: 13,6); ▪ BMI: 26 (SD: 6,6); ▪ I, II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (I stopień: 10% pacjentów*, II stopień: 65% pacjentów*, III stopień: 25% pacjentów*); ▪ Średnia wartość HS-PGA wynosiła 4 (ciężka postać HS); ▪ Stosowane uprzednio leczenie: antybiotykoterapia, ertapen, anty-TNF-alfa, infliksimab, adalimumab, anakira.
	Interwencja	SEC w dawce 300 mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie co 4 tygodnie. Okres obserwacji: 16 tygodni.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie choroby Chrona po 3-5 miesiącach leczenia. U pacjentów nie obserwowano uprzednio lub nie stwierdzono w rodzinie choroby zapalnej jelit; ▪ Nie rejestrowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; SD- odchylenie standardowe, IHS4 – skala oceniająca nasilenie objawów HS (ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score system*); BMI – wskaźnik masy ciała; HS-PGA - skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy (ang. *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*)

6.5.3. Bezpieczeństwo w badaniach jednoramiennych

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [54, 55]

Badanie	Charakterystyka	
Prussiak 2019 [54]	Metodologia	Jednoramienne badanie interwencyjne I fazy, prowadzone bez zaślepienia próby
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley; ▪ ≥ jedno niepowodzenie terapii antybiotykami; ▪ 56% populacja stanowili mężczyźni; ▪ Średnia wieku to 37 lat; ▪ Średnia waga ciała: 102,7 kg
	Interwencja	SEC w dawce 300 mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie co 4 tygodnie podczas kolejnych 24 tygodni terapii.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie odnotowano wystąpienia żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak choroba zapalna jelit; ▪ U 5 pacjentów wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych; ▪ 2 pacjentów nie zakończyło udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w 8 i 12 tyg. obserwacji; ▪ U jednego pacjenta, u którego wystąpiła pełna odpowiedź na leczenie przerwano terapię z powodu planowanej operacji blizny z powodu HS, ograniczającej ruch pacjentowi. Niniejszy pacjent po zabiegu operacyjnym kontynuował leczenie; ▪ 2 pacjentów przedwcześnie ukończyło udział w badaniu pomimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wg HISCR (jeden pacjent w 20 tygodniu badania z powodu nasilenia potwierdzonej niedokrwistości z niedoboru żelaza, drugi natomiast w 4 tyg. z powodu przypadkowego użycia zabronionego leku, tj. acetonidu trimacynolonu).
Casseres 2020 [55]	Metodologia	Jednoramienne badanie interwencyjne, prowadzone bez zaślepienia próby
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (II stopień: 20% pacjentów, III stopień 80% pacjentów) ▪ Liczba kobiet (%): 10 (50%); ▪ Rasa: biała (50% pacjentów), czarna (40% pacjentów), inna (10% pacjentów); ▪ Średnia wieku pacjentów: 35 lat (SD: 12); ▪ Średnia wartość BMI: 35 (SD: 7); ▪ Pacjenci niepalący (35%), palący (35%), byli palacze (30%); ▪ Średnia liczba pacjento-lat: 10 (SD: 10); ▪ Wcześniejsze leczenie anty-TNF alfa: 30% pacjentów; ▪ Median trwania choroby w latach: 10 (zakres: 1; 56); ▪ Występowanie HS w rodzinie: 15% pacjentów; ▪ Średnia liczba ropni i guzków zapalnych: 16 (SD: 13) ▪ Średnia liczba ropni: 13 (SD: 13) ▪ Średnia liczba guzków zapalnych: 3 (SD: 3) ▪ Średnia liczba sączących się przetok: 10 (SD: 14) ▪ Średnia liczba punktów wg Sartorius: 190 (SD 118) ▪ Średnia liczba punktów wg DLQI: 13 (SD: 6)
	Interwencja	SEC w dawce 300mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie sekukinumab stosowano co 4 tygodnie (N=9 pacjentów) lub co 2 tygodnie (N= 11). Długość leczenia wynosiła 24 tygodnie.
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 63% pacjentów (13/20) ukończyło udział w badaniu; ▪ Leczenie sekukinumabem było dobrze tolerowane przez pacjentów; ▪ Nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

6.5.4. Opisy przypadków / serii przypadków

Zidentyfikowano 6 opisów przypadków/serii przypadków: Ramos 2021 [56], Głowaczewska 2020 [57], Schuch 2018 [58], Thorlacius 2017 [58], Jorgensen 2018 [60], Konda 2022 [61].

Tabela 13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [56, 57, 58, 59, 60, 61]

Badanie	Metodologia	Populacja	Wyniki bezpieczeństwa
Ramos 2021 [56]	Opis serii przypadków	<p>Populacja (główne kryteria):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 23 pacjentów z rozpoznaniem HS; ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (II stopień: 12/23 pacjentów, III stopień 11/23 pacjentów); ▪ Nasilenie choroby wg IHS4: średnia wartość wyjściowa 11,3 (SD: 9,3); ▪ Średnia wieku pacjentów: 42,7 lat (SD: 13,2); ▪ BMI: 28,82 (SD: 6,4). <p>Interwencja:</p> <p>U wszystkich pacjentów zastosowano schemat leczenia SEC analogiczny do stosowanego w łuszczycy, następnie od 24 tygodnia terapii dozwolone było zwiększenie częstości podawania SEC do 300 mg co 21 lub co 14 dni (jeśli było do konieczne), w oparciu o nasilenie objawów choroby wg PGA lub IHS4.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p>	<p>Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku 4 pacjentów, odnotowano wystąpienie miejscowo bólu o łagodnym nasileniu, który nie prowadził do wycofania pacjentów z badania.</p>
Głowaczewska 2020 [57]	Opis przypadku	<p>Charakterystyka pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 letni mężczyzna rasy białej z HS w II stopniu nasilenia wg Hurley, leczony oraz niereagujący uprzednio amoksycyliną, klindamycyną, rifampicyną i klindamycyną, acytretyną i cyklosporyną, leczony wielokrotnie chirurgicznie z powodu HS; ▪ HS zdiagnozowany od 7 lat; ▪ Pacjent niepalący tytoniu; ▪ BMI: 24,3kg/m² ▪ Współwystępujące nadciśnienie oraz depresja <p>Interwencja:</p> <p>Sekukinumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>Terapia SEC była dobrze tolerowana, nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>

<p>Schuch 2017 [58]</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Charakterytyka pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 letni mężczyzna z HS rozpoznany od 6 lat; ▪ Nawroty w zakresie występowania guzków zapalnych; ▪ rozległe zapalenie skóry obejmujące głównie pachwiny i okolice pośladków. ▪ Dotychczasowe terapie HS takie jak klidamycyna z ryfampicyną, izotretynoina, leki z grupy anty-TNF alfa i adalimumab oraz infliksimab okazały się nieskuteczne. <p>Interwencja:</p> <p>Sekukinumab w dawce 300 mg co tydzień podczas pierwszego miesiąca terapii, następnie SEC co 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 28 tygodni.</p>	<p>Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem sekukinumabem.</p>
<p>Thorlacius 2017 [59]</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Charakterytyka pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 47 letni mężczyzna z ciężką postacią HS; ▪ Leczony uprzednio adalimumabem, cyklosporyną, infliksimabem oraz anakirą. ▪ Współwystępowanie otyłości oraz cukrzycy. <p>Interwencja:</p> <p>Sekukinumab w dawce 300 mg co tydzień podczas pierwszego miesiąca terapii, następnie SEC co 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące.</p>	<p>U pacjenta rozpoznano kandydozę jamy ustnej, w 12 tygodniu leczenia. Kandydozę wyleczono skutecznie za pomocą mikonazolu. U pacjenta nie wystąpiły żadne dodatkowe zdarzenia niepożądane.</p>
<p>Jorgensen 2018 [60]</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Charakterytyka pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 letnia kobieta z rozpoznaniem HS w stopniu II; ▪ HS zdiagnozowany od 20 lat; ▪ BMI: 30 kg/m² ▪ Współwystępowanie depresji <p>Interwencja:</p> <p>Sekukinumab w dawce 300 mg co tydzień podczas pierwszych 5 miesięcy terapii, następnie SEC co 4 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>Podczas leczenia odnotowano wystąpienie kilku przypadków infekcji gardła oraz gorączki</p>
<p>Konda 2022 [61]</p>	<p>Opis przypadku</p>	<p>Charakterytyka pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 letnia kobieta, u której występowała wysypka, świąd obejmujący uszy, tułów i kończyny, trwająca od około 6 tygodni; ▪ Zmiany skórne pojawiły się kilka dni po zastosowaniu drugiej dawki SEC 300 mg, zastosowanej pierwotnie w celu leczenia HS w stopniu III. 	<p>Sekukinumab może rzadko powodować opóźnione reakcje nadwrażliwości.</p>

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowanie wtórne *Halcomb 2021* [62], w którym przedstawiono informacje odnośnie bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu hidradenitis suppurativa (ang. *FDA Package Insert*) oraz rekomendacje w zakresie monitorowania bezpieczeństwa terapii, w tym leczenia sekukinumabem.

Autorzy opracowania *Halcomb 2021* zwrócili uwagę na następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem SEC:

- Infekcje (w tym zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcji śluzówek oraz skóry, infekcji Candida);
- Nieswoiste zapalenie jelit;
- Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja.

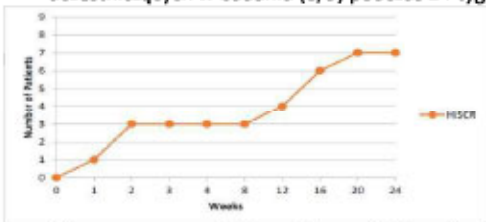
W związku z powyższym zalecany jest wyjściowy monitoring pacjenta (ang. *baseline monitoring*) pod kątem profilu metabolicznego oraz morfologii krwi. Zaleca się wykonanie testów w kierunku gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz HIV. Ponadto rekomendowane jest wykonanie raz w ciągu roku testu w kierunku gruźlicy (ang. *ongoing monitoring*).

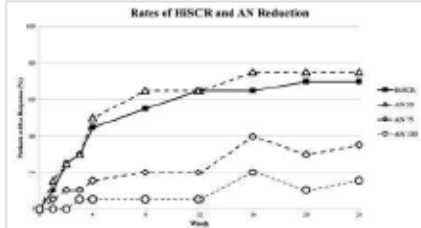
7. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ – JEDNORAMIENNE BADANIA KLINICZNE/SERIA PRZYPADKÓW

W celu pełnego zobrazowania skuteczności klinicznej terapii sekukinumabem wśród pacjentów z hidradenitis suppurativa, autorzy przeglądu zdecydowali o przedstawieniu danych dla kluczowych punktów końcowych z punktu widzenia rozpatrywanej jednostki chorobowej w oparciu o wyniki badań jednoramiennych oraz serię przypadków.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej dla sekukinumabu – badania jednoramienne [54, 55, 63]

Badanie	Charakterystyka	
Prussiak 2019 [54]	Metodologia	Jednoramienne badanie interwencyjne I fazy, prowadzone bez zaślepienia próby
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley; ▪ ≥ jedno niepowodzenie terapii antybiotykami; ▪ 56% populacja stanowili mężczyźni; ▪ Średnia wieku to 37 lat; ▪ Średnia waga ciała: 102,7 kg
	Interwencja	SEC w dawce 300mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie co 4 tygodnie podczas kolejnych 24 tygodni terapii.
	Wyniki	<p>▪ Odpowiedź na leczenie wg HISCR odnotowano u 67% pacjentów uczestniczących w badaniu (6/9) podczas 24 tygodniowego okresu leczenia;</p>  <p>▪ Obserwowano redukcję aktywności choroby, mierzonej za pomocą skali Sartoriusa. Mediana liczby punktów w niniejszej skali po 24 tyg. leczenia wynosiła 95 względem 175 pkt. na początku badania;</p> <p>▪ Mediana liczby guzków zapalnych uległa redukcji do 3 względem 11 zmian na początku badania;</p> <p>▪ Odnotowano poprawę jakości życia pacjentów z HS wyrażoną w postaci redukcji liczby punktów wg wskaźnika DLQI, wynoszącą 7 pkt. względem wartości początkowej wynoszącej 13pkt. (mediana).</p>
Casseres 2020 [55]	Metodologia	Jednoramienne badanie interwencyjne, prowadzone bez zaślepienia próby
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego; ▪ II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (II stopień: 20% pacjentów, III stopień 80% pacjentów) ▪ Liczba kobiet (%): 10 (50%); ▪ Rasa: biała (50% pacjentów), czarna (40% pacjentów), inna (10% pacjentów); ▪ Średnia wieku pacjentów: 35 lat (SD: 12); ▪ Średnia wartość BMI: 35 (SD: 7); ▪ Pacjenci niepalący (35%), palący (35%), byli palacze (30%); ▪ Średnia liczba pacjento-lat: 10 (SD: 10); ▪ Wcześniejsze leczenie anti-TNF alfa: 30% pacjentów; ▪ Median trwania choroby w latach: 10 (zakres: 1; 56); ▪ Występowanie HS w rodzinie: 15% pacjentów; ▪ Średnia liczba ropni i guzków zapalnych: 16 (SD: 13) ▪ Średnia liczba ropni: 13 (SD: 13) ▪ Średnia liczba guzków zapalnych: 3 (SD: 3) ▪ Średnia liczba sączących się przetok: 10 (SD: 14)

Badanie	Charakterystyka	
		<ul style="list-style-type: none"> Średnia liczba punktów wg Sartorius: 190 (SD 118) Średnia liczba punktów wg DLQI: 13 (SD: 6)
	Interwencja	<p>SEC w dawce 300 mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie sekukinumab stosowano co 4 tygodnie (N=9 pacjentów) lub co 2 tygodnie (N= 11). Długość leczenia wynosiła 24 tygodnie.</p>
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie wg HiSCR odnotowano u 70% pacjentów uczestniczących w badaniu (14/20) podczas 24 tygodniowego okresu leczenia;  <p>The graph shows the percentage of patients achieving a response (AN50, AN75, AN100) and HiSCR response at 12 and 24 weeks. HiSCR response increases from ~65% at 12 weeks to ~75% at 24 weeks. AN50 response increases from ~20% to ~35%. AN75 and AN100 responses remain low, around 5% and 15% respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas 12 tygodni terapii odpowiedź na leczenie AN50, AN75 oraz AN100 wynosi kolejno; 65%, 20% oraz 5%; Podczas 24 tyg. okresu obserwacji odpowiedź na leczenie AN50, AN75 oraz AN100 jest wyższa i wynosi kolejno; 75%, 35% oraz 15%; Obserwowano redukcję aktywności choroby, mierzonej za pomocą zmodyfikowanej skali Sartoriusa po zakończeniu terapii względem wartości wyjściowej, wynosząca odpowiednio: 12 tygodni leczenia - 57 punktów (95%CI: -88; -25; SD: 67 pkt.) oraz 24 tygodnie leczenia - 51 punktów (95% CI: -87; -15; SD: 77). W przypadku obu analizowanych okresów leczenia uzyskane wyniki są istotne statystycznie; Odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów z HS wyrażoną w postaci redukcji liczby punktów wg wskaźnika DLQI, wynoszącą 4 pkt. (95% CI: -7; -0,9); SD: 60) podczas 12 tygodni terapii. W przypadku 24 tygodniowego okresu leczenia obserwowana redukcja nie wykazuje znamienności statystycznej. <p>Podsumowując, w przypadku większości pacjentów uczestniczących w badaniu odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg HiSCR. Leczenie sekukinumabem pozwala na istotną statystycznie redukcję aktywności choroby oraz poprawia jakość życia pacjentów z HS.</p>
Becherel 2019 [63]	Metodologia	Badanie jednoramienne (seria przypadków)
	Populacja	<ul style="list-style-type: none"> 17 pacjentów z rozpoznaniem hidradenitis suppurativa; Do badania włączono 10 kobiet oraz 7 mężczyzn; HS rozpoznany od 10,5 roku (zakres: 6; 30 lat); Średni wiek pacjentów: 36,6 lat (zakres: 19; 64 lata); I, II lub III stopień nasilenia HS wg skali Hurley (I stopień: 1 pacjent, II stopień: 11 pacjentów, III stopień: 5 pacjentów); Średnia waga pacjentów: 70 kg (zakres: 49; 90); Niepowodzenie stosowanej wcześniej terapii z zastosowaniem antybiotyków; Wcześniejsze leczenie lekami z grupy anty-TNF alfa (infliksimab, adalimumab, anakira)
	Interwencja	<p>SEC w dawce 300mg stosowano co tydzień podczas pierwszych 5 tygodni leczenia, następnie co 4 tygodnie. Średnia okresu obserwacji: 14 miesięcy</p>
	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie wg HiSCR obserwowano u 76% pacjentów (13/17 osób); Obserwowano redukcję objawów choroby, mierzonych za pomocą skali HS-PGA Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 14 miesięcy nie odnotowano utraty odpowiedzi na leczenie; Wydaje się, iż na uzyskane wyniki nie miało wpływu palenie tytoniu oraz waga pacjenta.

SD – odchylenie standardowe, AN50, 75, 100 – 50%, 75% i 100% redukcja ropni i guzków zapalnych; IHS4 – skala oceniająca nasilenie objawów HS (ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score system*); BMI – wskaźnik masy ciała; HS-PGA – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy (ang. *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*)

8. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Sposób zaprojektowania badań *SUNSHINE/SUNRISE*, umożliwia bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii SEC+SOC vs PL+SOC, natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.) nie przedstawiono danych dla ramienia PL+SOC, uniemożliwiając tym samym ocenę efektywności klinicznej SEC+SOC z wybranym komparatorem (PL+SOC) w dłuższym okresie czasu. Niemniej jednak sposób przedstawienia danych w obu badaniach pozwala na ocenę wpływu długości terapii SEC na podtrzymanie efektów terapeutycznych uzyskanych podczas pierwszych 16 tygodni leczenia;
- We wszystkich ramionach terapeutycznych analizowanych w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* dozwolone było zastosowanie terapii standardowej (SOC), autorzy publikacji nie podają jednak u jakiej części populacji w każdej z ocenianych grup pacjentów konieczne było zastosowanie terapii standardowej (SOC);
- Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) uniemożliwił przeprowadzenie statystycznej agregacji danych;
- Metaanaliza danych pochodzących z badania *SUNSHINE/SUNRISE* wskazuje na heterogeniczność wyników w zakresie następujących punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: hidradenitis (zaostrenie choroby), ból pleców, infekcje grzybicze, infekcje Candida. Nie zidentyfikowano przyczyn heterogeniczności wyników;
- W przypadku źródeł danych dostępnych wyłącznie w postaci abstraktu odstąpiono od przeprowadzenia oceny wiarygodności doniesień z uwagi na brak informacji pozwalających na przeprowadzenie niniejszej oceny (abstrakt *Becherel 2019*).

9. Dyskusja

9.1. Wyszukiwanie

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

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

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

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

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS. Wynika to z faktu, iż randomizowane badania kliniczne dla produktu Cosentyx[®] zostały opublikowane w lutym bieżącego roku, w związku z powyższym wyniki niniejszych badań nie zostały jeszcze uwzględnione w opublikowanych przeglądach systematycznych.

Wyszukiwanie badań dla SEC+SOC vs PL+SOC

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych (przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 22.03.2023 r. dla ocenianej interwencji (SEC) w bazach medycznych oraz do dn. 24.03.2023 r. w rejestrach badań nieopublikowanych).

Zidentyfikowano 2 pierwotne, podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne badania: *SUNSHINE* i *SUNRISE*, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z placebo wśród dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy podkreślić, iż w obu ramionach terapeutycznych dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (SOC). W przypadku obu badań klinicznych przeprowadzono statystyczną agregację danych (metaanaliza).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, analizy efektywności praktycznej oraz dodatkowej skuteczności klinicznej analizowano dane pochodzące z doniesień, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzały zakres dowodów na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu pacjentów z HS.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx[®]. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEC we wnioskowanej populacji na stronach: Urzędu

Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dodatkowe dane pochodzące z badań obserwacyjnych *Fernandez-Crehuet 2023* [51], *Ribero 2021* [52]; *Reguia 2020* [53], jak również badań jednoramiennych *Prussiak 2019* [54], *Casseres 2020* [55] oraz 6 opisów przypadków/serii przypadków: *Ramos 2021* [56], *Głowaczewska 2020* [57], *Schuch 2018* [58], *Thorlacijs 2017* [58], *Jorgensen 2018* [60], *Konda 2022* [61]. Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem oraz zalecenia w zakresie monitoringu bezpieczeństwa terapii. Niniejsze dane przedstawiono w opracowaniu wtórnym *Holcomb 2021* [62].

W ramach dodatkowej analizy skuteczności klinicznej oprócz badań jednoramiennych *Prussiak 2019* [54] oraz *Casseres 2020* [55] analizowanych również w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane dla skuteczności klinicznej, pochodzące z abstraktu *Becherel 2019* [47].

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [14, 15] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Sekukinumab (oceniana interwencja) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) [12].

Z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej [16-30], dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji chorych z HS jest leczenie **standardowe (SOC)**, obejmujące m.in. antybiotykoterapię systemową opartą na tetracyklinach.

Powyższy wybór SOC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Należy podkreślić, że w ocenianych przez AOTMiT w 2019 r. analizach HTA [31] dotyczących stosowania adalimumabu w leczeniu HS, komparator dla adalimumabu stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe np. klindamycyna, antybiotyki tetracyklinowe). Wybór komparatora został uznany przez AOTMiT za prawidłowy, biorąc pod uwagę brak refundacji w Polsce leków biologicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim HS definiowanym jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych, u których HS zdiagnozowano od ≥ 1 roku oraz pacjenci którzy wyrazili zgodę na stosowanie podczas badania środków antyseptycznych. Ponadto, do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów, u których dozwolone było stosowanie uprzednio leków biologicznych oraz antybiotykoterapii.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych *SUNSHINE* i *SUNRISE* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)*” [13].

Podsumowując, ocena homogeniczności wykazała, że włączone do metaanalizy badania *SUNSHINE/SUNRISE* nie różnią się pomiędzy sobą w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (*common model effect*) w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych.

Dodatkowo, na podstawie charakterystyk osób włączonych do powyższych badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (SECq4w+SOC vs PL+SOC) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów uwzględnia populację wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla sekukinumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Cosentyx[®] w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Sposób dawkowania sekukinumabu przedstawiony w AKL był zgodny zarówno z zaleceniami określonymi w ChPL ocenianej interwencji (Cosentyx[®]), jak i w proponowanym programie lekowym „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)*” [13].

Należy zaznaczyć, iż analiza efektywności klinicznej sekukinumabu stosowanego w dawce 300 mg w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w) nie stanowi przedmiotu oceny w analizie głównej. Kluczowe wyniki dotyczące efektywności klinicznej terapii zawierającej SECq2w uwzględniono w ramach analiz dodatkowych, przedstawionych w złączniku.

Analizę statystyczną bezpośrednio porównującą SECq4w+SOC vs PL+SOC przeprowadzono dla 16 tygodniowego okresu leczenia. Wyniki analizy długoterminowej, obejmującej 52 tygodnie, ze względu na metodologię badań *SUNSHINE* i *SUNRISE* przedstawiono w sposób opisowy.

Długości obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Liczebność próby we włączonych badaniach *SUNSHINE* i *SUNRISE* była stosunkowo duża i wynosiła łącznie 541 osób w badaniu *SUNSHINE* i 543 pacjentów w badaniu *SUNRISE*.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z HS, zapisy programu lekowego, opinie ekspertów medycznego z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonych próbach klinicznych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zmiany liczby ropni oraz guzków zapalnych, zaostrzeń choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30 oraz poprawy jakości życia pacjentów wg DLQI oraz EQ-5D-5L (VAS).

Profil bezpieczeństwa zawierał m. in. ocenę częstości wystąpienia utraty pacjentów z badania, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie wyszukiwania odnaleziono 2 badania typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (SEC+SOC) z komparatorem (PL+SOC) – *SUNSHINE/SUNRISE*.

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

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia RoB2. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Badania kliniczne *SUNSHINE* i *SUNRISE* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloosrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo.

We wszystkich ocenianych badaniach losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie przy użyciu systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*) i drogą elektroniczną do trzech grup interwencyjnych: SECq4w, SECq2w oraz placebo (I okres badania trwający 16 tygodni). Następnie, w przypadku pacjentów zakwalifikowanych w 1 okresie badania do grupy placebo zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grup stosującej SECq4w lub SECq2w podczas drugiego okresu

badania trwającego od 16 do 52 tygodnia (niniejszą randomizację przeprowadzono wyjściowo, tj. na początku badania. Nie uwzględniała ona danych dotyczących potencjalnej utraty pacjentów z badania podczas I okresu badania.

Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny, fakt czy stosowali antybiotyki (tak/nie) oraz masę ciała pacjentów (<90 kg i ≥90 kg).

Wszystkie badania kliniczne to próby kliniczne, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-masked*).

Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem, badaczem. Dozwolone było odtajnienie kodu randomizacji w sytuacjach awaryjnych związanych ze stanem zdrowia pacjentów, jak również po zakończeniu badania.

Ryzyko błędu wypaczenia wyników wynikające z wybiórczego raportowania danych we wszystkich badaniach zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce włączonych badań, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. We próbach klinicznych włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania (w tym włączone do analizy pośredniej) są względem siebie homogenne.

9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Informacje na temat odnalezionych opracowań wtórnych, niekwalifikujących się do niniejszej analizy zamieszczono w rozdziale 2.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

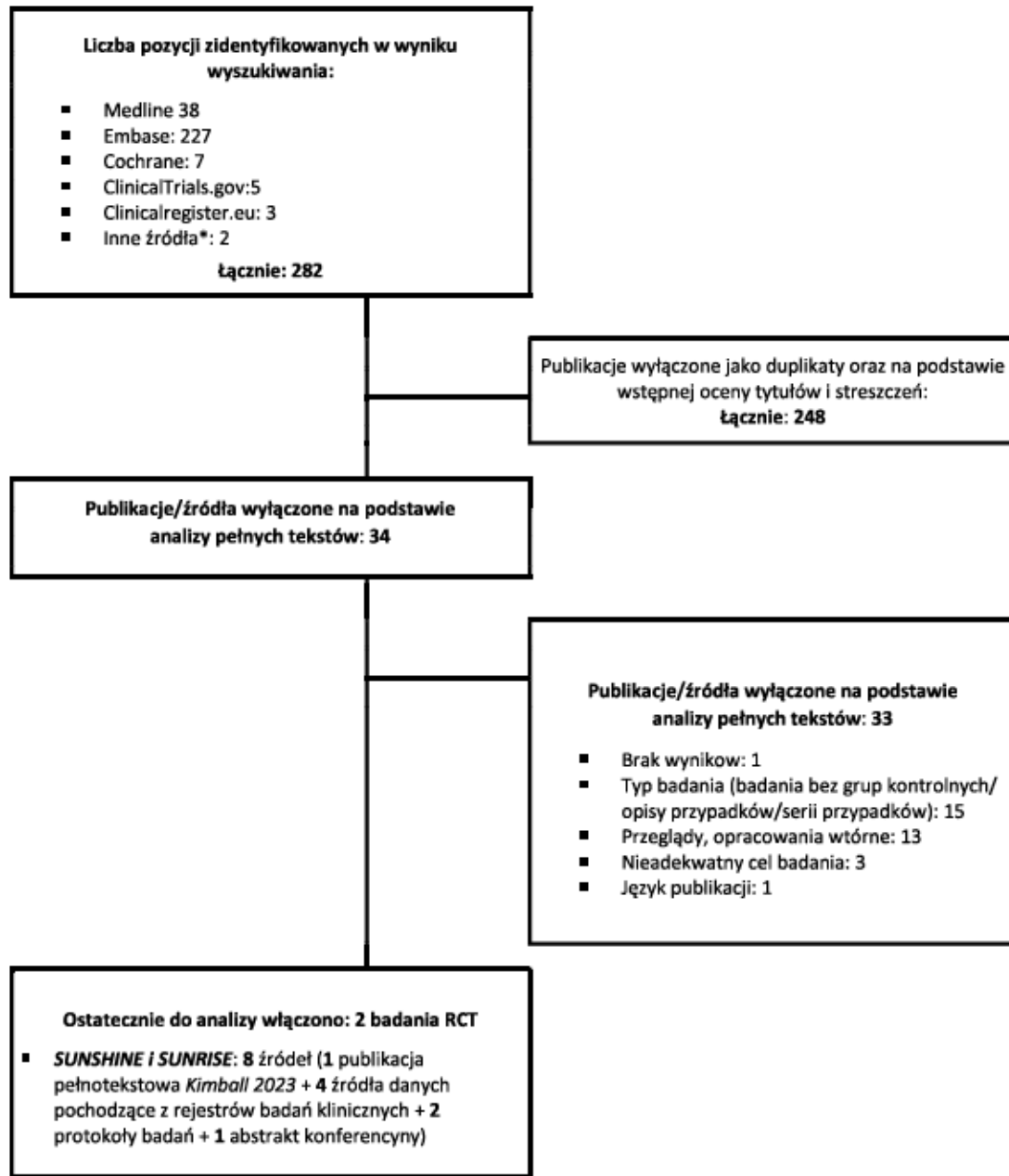
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w medycznych bazach danych– sekukinumab

Lp.	Słowa kluczowe	Baza	Wyniki wyszukiwania
		razem	10950
1.	suppurative hidradenitis/ or Suppurative Hidradenitis.af. or "Hidradenitis, Suppurative".af. or "Hidradenitis Suppurative".af. or Hidradenitis Suppurativa/ or "Acne Inversa".af. or "Acne Inversa"/ or "Inversa, Acne".af.	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	259
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	7489
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	3202
		razem	10095
2.	sekukinumab/ or (sekukinumab or Cosentyx or AIN457 or AIN-457 or 1229022-83-6).af.	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	1101
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	7097
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	1897
		razem	272
3.	#1 AND #2	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	7
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	227
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	38

Data ostatniego wyszukiwania: 22.03.2023 r.

10.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): sekukinumab (oceniaina interwencja: SEC)



* inne źródła danych tj. zidentyfikowane w ramach analizy piśmiennictwa zidentyfikowanych doniesień

10.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

10.3.1. Badanie *SUNSHINE*

Tabela 16. Charakterystyka badania *SUNSHINE*

Badanie	<i>SUNSHINE</i>
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali <i>RoB2</i>	Niskie ryzyko błędów systematycznych (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 219 ośrodków w 14 krajach
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji centralnej w stosunku 1: 1:1 przy użyciu systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) drogą elektroniczną do trzech grup interwencyjnych: SECq4w, SECq2w oraz placebo (I okres badania trwający 16 tygodni). Następnie, w przypadku pacjentów zakwalifikowanych w 1 okresie badania do grupy placebo zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grup stosującej SECq4w lub SECq2w podczas drugiego okresu badania trwającego od 16 do 52 tygodnia (niniejszą randomizację przeprowadzono wyjściowo, tj. na początku badania. Nie uwzględniała ona danych dotyczących potencjalnej utraty pacjentów z badania podczas I okresu badania. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny, fakt czy stosowali antybiotyki (tak/nie) oraz masę ciała pacjentów (<90 kg i ≥90 kg).
Metodyka	
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): sekukinumab oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach (opakowania/etykiety), wszyscy pacjenci otrzymali taka samą liczbę iniekcji w każdej sesji. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem, badaczem. Dozwolone było odtajnienie kodu randomizacji w sytuacjach awaryjnych związanych ze stanem zdrowia pacjentów, jak również po zakończeniu badania.
Hipoteza badawcza/wielkość próby	Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia wyższości terapii SEK nad placebo. Oszacowano, iż do badania konieczne jest włączenie 471 pacjentów, aby z odpowiednio 93% w przypadku grupy SECq2w i 83% w grupie SECq4w mocą testu wykazać 20% pkt. różnicę w zakresie głównego punktu końcowego czyli 50% odpowiedzi na leczeniu wg HiSCR, względem grupy stosującej placebo+SOC.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	W ramach analizy głównej oceniono następujące punkty końcowe: I-rzędowe: Odpowiedź kliniczna wg HiSCR II rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie AN50; ▪ Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych; ▪ Zaostrzenia choroby; ▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>); ▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); ▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale</i>).
	Profil bezpieczeństwa:

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); ▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. <i>patients with serious or significant events</i>) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>serious adverse events by preferred term</i>; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. <i>any adverse events by preferred term</i>; AEs); ▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>most common adverse events by preferred term</i>): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>preferred term</i>), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów; ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>system organ class</i>); ▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest</i>, AESI) ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); ▪ Zakażenia grzybicze (Candida).
<p>Analiza ITT</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>A zatem w analizie skuteczności zachowana została analiza ITT w przypadku odpowiedzi na leczenie wg HISCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostreń choroby oraz procentowej zmiany liczby ropni oraz guzków zapalnych.</p> <p>Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS30, poprawy jakości życia wg DLQI oraz jakości życia wg EQ-5D (VAS).</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji safety set, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>) lub jeśli otrzymali leczenie nawet jeśli randomizacja nie została przeprowadzona. Z uwagi, iż populacja safety set obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach w zależności od okresu leczenia:</p> <p>I okres badania (16 tygodni)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SECq4w +SOC</u>: 11/180 pacjentów (6,11%) ▪ <u>SECq2w +SOC</u>: 13/181 pacjentów (7,18%) ▪ Placebo: 8/180 pacjentów (4,44%) <p>II okres badania: 36 tygodni (tydzień 16-52):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SECq4w +SOC</u>: 32/169 pacjentów (18,93%) ▪ <u>SECq2w +SOC</u>: 37/168 pacjentów (22,02%) ▪ Placebo → SECq4w +SOC: 12/87 pacjentów (13,80%)

	<ul style="list-style-type: none"> Placebo→SECq2w+SOC:17/85 pacjentów (20%)
Długość okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> I okres badania: 16 tygodni II okres badania: 36 tygodni <p>Łączna długość okresu obserwacji wynosi 52 tygodnie.</p>
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: <i>Kimball 2023</i> [32] Protokół badania klinicznego [33] Rekord w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov [35, 36]
Identyfikatory badania	NCT03713619 (SUNSHINE)
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu; Rozpoznanie HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego co najmniej 1 rok przed kwalifikacją pacjentów do udziału w badaniu; HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowano jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych; Pacjenci którzy wyrazili zgodę stosowanie podczas badania środków antyseptycznych. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Liczba sączących się przetok >20 przed rozpoczęciem badania; Każda inna choroba lub stan skóry który może zakłócić prawidłową ocenę HS; Choroby zapalne inne niż HS, wymagające zastosowania leczenia zabronionego protokołem badania; Choroby takie jak m.in. choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, choroby neurologiczne, endokrynologiczne, serca, zakaźne oraz choroby żołądkowo-jelitowe takie jak nieswoiste zapalenie jelit, które zdaniem badacza istotnie obniżają odporność pacjenta i /lub narażają pacjenta na pojawienie się nieakceptowalnego ryzyka dla zdrowia w związku ze stosowaniem terapii biologicznej; Obecność ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych chorób, które uniemożliwiają stosowanie ocenianego leczenia pacjenta lub zwiększają ryzyko wystąpienia m. in. zaburzeń w stanie zdrowia lub zaburzeń psychicznych. Niniejsze zaburzenia zdaniem badacza uniemożliwiły by pacjentowi przestrzeganie protokołu badania oraz zakończenie udziału w badaniu; Stosowanie leczenia zabronionego zgodnie z protokołem badania; W przypadku pacjentów nie leczonych antybiotykami: antybiotykoterapia ogólnoustrojowa w ciągu 28 dni przed włączeniem pacjentów do badań; W przypadku pacjentów leczonych antybiotykami: stosowanie antybiotykoterapii dozwolonej protokołem badania w ustabilizowanej dawce zdefiniowanej jako dawka lub schemat leczenia który nie uległ zmianie w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu i jest rozważany jako taki który prawdopodobnie nie ulegnie zmianie podczas I okresu badania (16 tygodni); Nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku; Wcześniejsza ekspozycja na sekukinumab lub inny lek biologiczny IL-17 A/F lub receptor IL-17; Przewlekłe lub nawracające infekcje ogólnoustrojowe lub aktywne infekcje ogólnoustrojowe w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją z wyjątkiem przeziębienia; Gruźlica potwierdzona dodatnim wynikiem testu; Zakażenie wątroby typu B i C, zakażenie wirusem HIV, choroby limfoproliferacyjne, nowotwory złośliwe zdiagnozowane w ciągu ostatnich 5 lata (leczone/nieleczone); Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków które zdaniem badacza uniemożliwiają ukończenie pacjentowi udziału w badaniu; Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; Kobiety w wieku rozrodczym rozumiane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie zajścia w ciążę, chyba że podczas całego badania stosowały metody antykoncepcji. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	

Parametr		SECq4w+SOC	SECq2w+SOC	PL+SOC
Liczebność populacji, N		180	181	180
Średnia wieku w latach (SD)		35,7 (11,7)	37,1 (12,5)	35,5 (10,8)
Wiek pacjentów w latach, n (%)	<30	69 (38)	58 (32)	51 (28)
	30-40	45 (25)	56 (31)	70 (39)
	40-65	63 (35)	64 (35)	58 (32)
	≥65	3 (2)	3 (2)	1 (1)
Liczba kobiet (%)		100 (56)	102 (56)	102 (57)
Liczba mężczyzn (%)		80 (44)	79 (44)	78 (43)
Rasa, n (%)	Biała	146 (81)	145 (80)	139 (77)
	Czarna	10 (6)	15 (8)	12 (7)
	Azjatycka	23 (13)	19 (11)	24 (13)
	Inna lub nieokreślona	1 (1)	2 (1)	5 (3)
Masa ciała, n (%)	< 90 kg	80 (44)	82 (45)	83 (46)
	≥ 90 kg	100 (56)	99 (55)	97 (54)
BMI [kg/m ²], średnia (SD) [kg]		32,8 (7,9)	32,6 (7,9)	32,0 (7,1)
Stopień nasilenia choroby, n (%)	I	10 (6)	7 (4)	8 (4)
	II	107 (59)	104 (58)	121 (67)
	III	63 (35)	70 (39)	51 (28)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		6,6 (6,7)	7,4 (8,0)	7,5 (7,0)
Liczba ropni i guzków zapalnych, średnia (SD)		12,6 (8,4)	12,9 (9,6)	12,8 (8,2)
Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)		9,9 (7,6)	10,1 (7,8)	10,1 (7,0)
Liczba ropni, średnia (SD)		2,7 (4,0)	2,9 (4,3)	2,7 (3,8)
Liczba sączących się przetok, średnia (SD)		2,5 (3,5)	2,9 (3,4)	2,4 (3,2)
Średnia liczba punktów wg NRS (SD)		4,2 (2,5)	4,2 (2,5)	4,3 (2,5)
Stosowanie uprzednio leczenia chirurgicznego, n (%)		73 (41)	71 (39)	72 (40)
Stosowanie uprzednio leczenia biologicznego, n (%)		39 (22)	44 (24)	46 (26)
Stosowanie uprzednio antybiotykoterapii układowej, n (%)		149 (83)	146 (81)	150 (83)
Antybiotykoterapia jako leczenie współtowarzyszące, n (%)		25 (14)	26 (14)	18 (10)

SEC – sekukinumab; BSC (ang. *best supportive care*) – terapia standardowa

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	SECq4w+SOC	Sekukinumab w dawce 300mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg stosowano w schemacie co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 8 do 48 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17, 18 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji.
	SECq2w+SOC	Sekukinumab w dawce 300mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg stosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 50 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji.
	PL+SOC/(PL)→SEC q4w:	Placebo (PL)/Placebo (PL)→SEC q4w: iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 24 do 48 tyg. badania.
	PL+SOC/(PL)→SEC q2w:	iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1., 2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 22 do 50 tyg. badania.
	SOC: w ramach terapii standardowej (SOC) dozwolone było stosowanie miejscowej lub ogólnoustrojowej antybiotykoterapii obejmującej tetracykliny (m.in. minocyklinę oraz doksycylinę), leki przeciwbólowe oraz środki antyseptyczne i opatrunkowe.	
Sposób podawania leku	SEC: iniekcja podskórna	
Okres leczenia/obserwacji	16 tygodni (I okres leczenia; analiza główna), 36 tygodni (II okres leczenia; analiza dodatkowa). Łączny okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Odpowiedź na leczenie wg HISCR	Co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok podczas 16 tygodni leczenia.	OR (95% CI), p
Odpowiedź na leczenie AN50	Co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych	OR (95% CI), p
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych	W badaniach <i>SUNSHINE/SUNRISE</i> analizowano procentową zmianę w liczbie ropni i guzków	Różnica średnich zmian (95% CI), p

	zapalnych po 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej.	
Zaostrzenia choroby	≥ 25% zwiększenie liczby ropni i guzków zapalnych (AN) przy założeniu iż, minimalny wzrost w zakresie AN wynosi ≥ 2 względem wartości wyjściowej.	OR (95% CI), p
Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30	<p>Autorzy badań <i>SUNSHINE/SUNRISE</i> oceniali poziom nasilenia bólu skóry wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w oparciu o 11 stopniową numeryczną skalę NRS (ang. <i>numeric rating scale</i>). Stopień nasilenia bólu w skali NRS 30 określają liczby od 0 do 10 (gdzie, wartość 0 oznacza brak bólu natomiast wartość 10 – najsilniejszy, możliwy do wyobrażenia ból).</p> <p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po 16 tyg. leczenia obserwowano redukcję odczuwanego bólu skóry o ≥ 30% lub o ≥ 2 jednostki, względem wartości wyjściowej, u chorych z początkowym wynikiem NRS wynoszącym ≥ 3.</p>	OR (95% CI), p
Poprawa jakości życia wg DLQI	<p>W ramach skali DLQI analizowano 6 obszarów funkcjonowania pacjenta takich jak: 1) objawy i odczucia, 2) codzienne czynności, 3) czas wolny, 4) prac i szkoła, 5) relacje osobiste oraz 6) leczenie. Możliwe do zastosowania kategorie odpowiedzi w zakresie wpływu leczenia na jakość życia pacjentów były następujące: „wcale – 0 pkt.” (ang. <i>not at all</i>), „trochę” – 1 pkt. (ang. <i>little</i>), „duży” – 2 pkt. (ang. <i>a lot</i>) lub „bardzo duży” – 3 pkt. (ang. <i>very much</i>). Całkowity wynik mieszczący się w skali od 0 do 30, pozwala określić wpływ HS na codzienne życie pacjentów, a im wyższa jego wartość tym wyższy wpływ choroby na jakość życia pacjentów: 0–1 – bez wpływu choroby na jakość życia, 2–5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6–10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11–20 – mocno obniżona jakość życia, 21–30 – bardzo mocno obniżona jakość życia.</p> <p>Poprawę jakości życia wg skali DLQI zdefiniowano jako spadek liczby punktów w skali o ≥ 5 punktów względem wartości wyjściowej.</p>	OR (95% CI), p
Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)	<p>Kwestionariusz EQ-5D-3L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L (VAS). Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali.</p> <p>W przypadku badań <i>SUNSHINE</i> i <i>SUNRISE</i> w ocenie jakości życia wg EQ-5D-3L zastosowano wizualno-analogową skalę w (VAS). Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale, VAS</i>) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika badania w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia</p>	Różnica średnich zmian (95% CI), p

	(Im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).	
Utrata pacjentów z badania, rezygnacja z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg PT	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy ogółem, jak również najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, hidradenitis (zaostrenie choroby), bóle stawów, biegunka, zmęczenie, ból pleców.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>System Organ Class</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESIs</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zakażenia grzybicze (Candida)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p

^ W zestawieniu uwzględniono punkty końcowe anilowane w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu

10.3.2. Badanie **SUNRISE**Tabela 17. Charakterystyka badania **SUNRISE**

Badanie	SUNRISE
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali RoB2	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 219 ośrodków w 14 krajach
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-masked</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji centralnej w stosunku 1: 1:1 przy użyciu systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) drogą elektroniczną do trzech grup interwencyjnych: SECq4w, SECq2w oraz placebo (I okres badania trwający 16 tygodni). Następnie, w przypadku pacjentów zakwalifikowanych w 1 okresie badania do grupy placebo zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grup stosującej SECq4w lub SECq2w podczas drugiego okresu badania trwającego od 16 do 52 tygodnia (niniejszą randomizację przeprowadzono wyjściowo, tj. na początku badania. Nie uwzględniała ona danych dotyczących potencjalnej utraty pacjentów z badania podczas I okresu badania. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny, fakt czy stosowali antybiotyki (tak/nie) oraz masę ciała pacjentów (<90 kg i ≥90 kg).
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-masked</i>): sekukinumab oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach (opakowania/etykiety), wszyscy pacjenci otrzymali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem, badaczem. Dozwolone było odtajnienie kodu randomizacji w sytuacjach awaryjnych związanych ze stanem zdrowia pacjentów, jak również po zakończeniu badania.
Hipoteza badawcza/wielkość próby	Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia wyższości terapii SEK nad placebo. Oszacowano, iż do badania konieczne jest włączenie 471 pacjentów, aby z odpowiednio 93% w przypadku grupy SECq2w i 83% w grupie SECq4w mocą testu wykazać 20% pkt. różnicę w zakresie głównego punktu końcowego czyli 50% odpowiedzi na leczeniu wg HiSCR, względem grupy stosującej placebo+SOC.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	W ramach analizy głównej oceniono następujące punkty końcowe: I rzędowe: Odpowiedź kliniczna wg HiSCR II rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie AN50; ▪ Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych; ▪ Zaostrzenia choroby; ▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>); ▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); ▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale</i>). Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); ▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. <i>patients with serious or significant events</i>) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia

	<p>niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>serious adverse events by preferred term</i>; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. <i>any adverse events by preferred term</i>; AEs); ▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>most common adverse events by preferred term</i>): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>preferred term</i>), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów; ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>system organ class</i>); ▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESI</i>) ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); ▪ Zakażenia grzybicze (Candida).
<p>Analiza ITT</p>	<p>Skuteczność: A zatem w analizie skuteczności zachowana została analiza ITT w przypadku odpowiedzi na leczenie wg HISCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostreni choroby oraz procentowej zmiany liczby ropni oraz guzków zapalnych.</p> <p>Wyjątek stanowi ocena punktów końcowych dotyczących redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30, poprawy jakości życia wg DLQI oraz jakości życia wg EQ-5D (VAS).</p> <p>Bezpieczeństwo: Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji safety set, która według ogólnie przyjętej definicji obejmuje pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>) lub jeśli otrzymali leczenie nawet jeśli randomizacja nie została przeprowadzona. Z uwagi, iż populacja safety set obejmuje wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, analiza ITT została zachowana.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Poniżej przedstawiono przyczyny utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach w zależności od okresu leczenia:</p> <p><u>I okres badania (16 tygodni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SECq4w +SOC</u>: 11/180 pacjentów (6,11%) ▪ <u>SECq2w +SOC</u>: 10/180 pacjentów (5,55%) ▪ Placebo: 16/183 pacjentów (8,74%) <p><u>II okres badania: 36 tygodni (tydzień 16-52):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SECq4w +SOC</u>: 36/169 pacjentów (21,30%) ▪ <u>SECq2w +SOC</u>: 21/170 pacjentów (12,35%) ▪ Placebo→SECq4w+SOC: 17/86 pacjentów (19,77%) ▪ Placebo→SECq2w+SOC:13/81 pacjentów (16,05%)
<p>Długość okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I okres badania: 16 tygodni ▪ II okres badania: 36 tygodni

	Łączna długość okresu obserwacji wynosi 52 tygodnie.		
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals		
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe włączona do przeglądu: <i>Kimball 2023</i> [32] ▪ Protokół badania klinicznego [34] ▪ Rekord w rejestrze badań klinicznych [37, 38] ▪ [REDACTED] 		
Identyfikatory badania	NCT03713632 (SUNRISE)		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu; ▪ Rozpoznanie HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego co najmniej 1 rok przed kwalifikacją pacjentów do udziału w badaniu; ▪ HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowano jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych; ▪ Pacjenci którzy wyrazili zgodę stosowanie podczas badania środków antyseptycznych. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba sączących się przetok >20 przed rozpoczęciem badania; ▪ Każda inna choroba lub stan skóry który może zakłócić prawidłową ocenę HS; ▪ Choroby zapalne inne niż HS, wymagające zastosowania leczenia zabronionego protokołem badania; ▪ Choroby takie jak m.in. choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, choroby neurologiczne, endokrynologiczne, serca, zakaźne oraz choroby żołądkowo-jelitowe takie jak nieswoiste zapalenie jelit, które zdaniem badacza istotnie obniżają odporność pacjenta i /lub narażają pacjenta na pojawienie się nieakceptowalnego ryzyka dla zdrowia w związku ze stosowaniem terapii biologicznej; ▪ Obecność ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych chorób, które uniemożliwiają stosowanie ocenianego leczenia pacjenta lub zwiększają ryzyko wystąpienia m. in. zaburzeń w stanie zdrowia lub zaburzeń psychicznych. Niniejsze zaburzenia zdaniem badacza uniemożliwiły by pacjentowi przestrzeganie protokołu badania oraz zakończenie udziału w badaniu; ▪ Stosowanie leczenia zabronionego zgodnie z protokołem badania; ▪ W przypadku pacjentów nie leczonych antybiotykami: antybiotykoterapia ogólnoustrojowa w ciągu 28 dni przed włączeniem pacjentów do badań; ▪ W przypadku pacjentów leczonych antybiotykami: stosowanie antybiotykoterapii dozwolonej protokołem badania w ustabilizowanej dawce zdefiniowanej jako dawka lub schemat leczenia który nie uległ zmianie w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu i jest rozważany jako taki który prawdopodobnie nie ulegnie zmianie podczas I okresu badania (16 tygodni); ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku; ▪ Wcześniejsza ekspozycja na sekukinumab lub inny lek biologiczny IL-17 A/F lub receptor IL-17; ▪ Przewlekłe lub nawracające infekcje ogólnoustrojowe lub aktywne infekcje ogólnoustrojowe w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją z wyjątkiem przeziębienia; ▪ Gruźlica potwierdzona dodatnim wynikiem testu; ▪ Zakażenie wątroby typu B i C, zakażenie wirusem HIV, choroby limfoproliferacyjne, nowotwory złośliwe zdiagnozowane w ciągu ostatnich 5 lata (leczone/nieleczone); ▪ Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków które zdaniem badacza uniemożliwiają ukończenie pacjentowi udziału w badaniu; ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; ▪ Kobiety w wieku rozrodczym rozumiane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie zajścia w ciążę, chyba że podczas całego badania stosowały metody antykoncepcji. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Parametr	SECq4w+SOC	SECq2w+SOC	PL+SOC
Liczebność populacji, N	180	180	183

Średnia wieku w latach (SD)		37,3 (11,5)	35,5 (11,4)	36,2 (11,3)
Wiek pacjentów w latach, n (%)	<30	60 (33)	52 (29)	57 (31)
	30-40	61 (34)	48 (27)	65 (36)
	40-65	57 (32)	77 (43)	59 (32)
	≥65	2 (1)	3 (2)	2 (1)
Liczba kobiet (%)		103 (57)	98 (54)	105 (57)
Liczba mężczyzn (%)		77 (43)	82 (46)	78 (43)
Rasa, n (%)	Biała	139 (77)	133 (74)	143 (78)
	Czarna	19 (11)	18 (10)	12 (7)
	Azjatycka	16 (9)	16 (9)	19 (10)
	Inna lub nieokreślona	6 (3)	13 (7)	9 (5)
Masa ciała, n (%)	< 90 kg	89 (49)	86 (48)	92 (50)
	≥ 90 kg	91 (51)	94 (52)	91 (50)
BMI [kg/m ²], średnia (SD) [kg]		32,0 (7,5)	31,9 (7,8)	31,4 (7,4)
Stopień nasilenia choroby, n (%)	I	6 (3)	6 (3)	3 (2)
	II	106 (59)	92 (51)	110 (60)
	III	68 (38)	82 (46)	70 (38)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		8,2 (8,4)	7,1 (7,0)	7,0 (6,7)
Liczba ropni i guzków zapalnych, średnia (SD)		13,3 (8,8)	13,9 (9,9)	12,8 (8,5)
Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)		10,4 (7,6)	10,0 (7,7)	9,6 (6,8)
Liczba ropni, średnia (SD)		2,9 (4,1)	3,9 (5,4)	3,2 (5,0)
Liczba sączących się przetok, średnia (SD)		2,5 (3,5)	3,0 (3,6)	2,6 (3,2)
Średnia liczba punktów wg NRS (SD)		4,6 (2,5)	4,8 (2,4)	4,7 (2,4)
Stosowanie uprzednio leczenia chirurgicznego, n (%)		70 (39)	78 (43)	78 (43)
Stosowanie uprzednio leczenia biologicznego, n (%)		42 (23)	36 (20)	48 (26)
Stosowanie uprzednio antybiotykoterapii układowej, n (%)		152 (84)	151 (84)	151 (83)
Antybiotykoterapia jako leczenie współtowarzyszące, n (%)		21 (12)	18 (10)	19 (10)

SEC – sekukinumab; BSC (ang. *best supportive care*) – terapia standardowa

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	<p>SEC q4w+SOC</p> <p>Sekukinumab w dawce 300mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1.,2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg stosowano w schemacie co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 8 do 48 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17, 18 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji.</p> <p>SEC q2w+SOC</p> <p>Sekukinumab w dawce 300mg zastosowano wyjściowo, jak również w 1.,2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg stosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 50 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji.</p> <p>PL+SOC/(PL)→SEC q4w:</p> <p>Placebo (PL)/Placebo (PL)→SEC q4w: iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1.,2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 24 do 48 tyg. badania.</p> <p>PL+SOC/(PL)→SEC q2w: iniekcję placebo zastosowano wyjściowo, jak również w 1.,2., 3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie iniekcję placebo zastosowano w schemacie co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 6 do 14 tygodnia leczenia. W 16 tygodniu leczenia nastąpiła zmiana odnośnie stosowanej interwencji, tj. wszyscy pacjenci stosujący placebo rozpoczęli leczenie SEC w schemacie co 2 tygodnie (SECq2w). Pacjenci otrzymali SEC w dawce 300 mg raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie leczenia (tydzień 16-20). Po tym okresie SEC w dawce 300 mg stosowano co 2 tygodnie (q2w) począwszy od 22 do 50 tyg. badania.</p> <p>SOC: w ramach terapii standardowej (SOC) dozwolone było stosowanie miejscowej lub ogólnoustrojowej antybiotykoterapii obejmującej tetracykliny (m.in. minocyklinę oraz doksycylinę), leki przeciwbólowe oraz środki antyseptyczne i opatrunkowe.</p>	
	Sposób podawania leku	SEC: iniekcja podskórna
	Okres leczenia/obserwacji	16 tygodni (I okres leczenia; analiza główna), 36 tygodni (II okres leczenia; analiza dodatkowa). Łączny okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.
	Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Odpowiedź na leczenie wg HISCR	Co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok podczas 16 tygodni leczenia.	OR (95% CI), p
Odpowiedź na leczenie AN50	Co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych	OR (95% CI), p
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych	W badaniach <i>SUNSHINE/SUNRISE</i> analizowano procentową zmianę w liczbie ropni i guzków zapalnych po 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej.	Różnica średnich zmian (95% CI), p

<p>Zaostrzenia choroby</p>	<p>≥ 25% zwiększenie liczby ropni i guzków zapalnych (AN) przy założeniu iż, minimalny wzrost w zakresie AN wynosi ≥ 2 względem wartości wyjściowej.</p>	<p>OR (95% CI), p</p>
<p>Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30</p>	<p>Autorzy badań <i>SUNSHINE/SUNRISE</i> oceniali poziom nasilenia bólu skóry wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w oparciu o 11 stopniową numeryczną skalę NRS (ang. <i>numeric rating scale</i>). Stopień nasilenia bólu w skali NRS 30 określają liczby od 0 do 10 (gdzie, wartość 0 oznacza brak bólu natomiast wartość 10 – najsilniejszy, możliwy do wyobrażenia ból).</p> <p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po 16 tyg. leczenia obserwowano redukcję odczuwanego bólu skóry o ≥ 30% lub o ≥ 2 jednostki, względem wartości wyjściowej, u chorych z początkowym wynikiem NRS wynoszącym ≥3.</p>	<p>OR (95% CI), p</p>
<p>Poprawa jakości życia wg DLQI</p>	<p>W ramach skali DLQI analizowano 6 obszarów funkcjonowania pacjenta takich jak: 1) objawy i odczucia, 2) codzienne czynności, 3) czas wolny, 4) prac i szkoła, 5) relacje osobiste oraz 6) leczenie. Możliwe do zastosowania kategorie odpowiedzi w zakresie wpływu leczenia na jakość życia pacjentów były następujące: „wcale – 0 pkt.” (ang. <i>not at all</i>), „trochę” – 1 pkt. (ang. <i>little</i>), „duży” – 2 pkt. (ang. <i>a lot</i>) lub „bardzo duży” – 3 pkt. (ang. <i>very much</i>). Całkowity wynik mieszczący się w skali od 0 do 30, pozwala określić wpływ HS na codzienne życie pacjentów, a im wyższa jego wartość tym wyższy wpływ choroby na jakość życia pacjentów: 0–1 – bez wpływu choroby na jakość życia, 2–5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6–10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11–20 – mocno obniżona jakość życia, 21–30 – bardzo mocno obniżona jakość życia.</p> <p>Poprawę jakości życia wg skali DLQI zdefiniowano jako spadek liczby punktów w skali o ≥ 5 punktów względem wartości wyjściowej.</p>	<p>OR (95% CI), p</p>
<p>Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D-3L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L (VAS). Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali.</p> <p>W przypadku badań <i>SUNSHINE</i> i <i>SUNRISE</i> w ocenie jakości życia wg EQ-5D-3L zastosowano wizualno-analogową skalę w (VAS). Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale</i>, VAS) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika badania w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).</p>	<p>Różnica średnich zmian (95% CI), p</p>

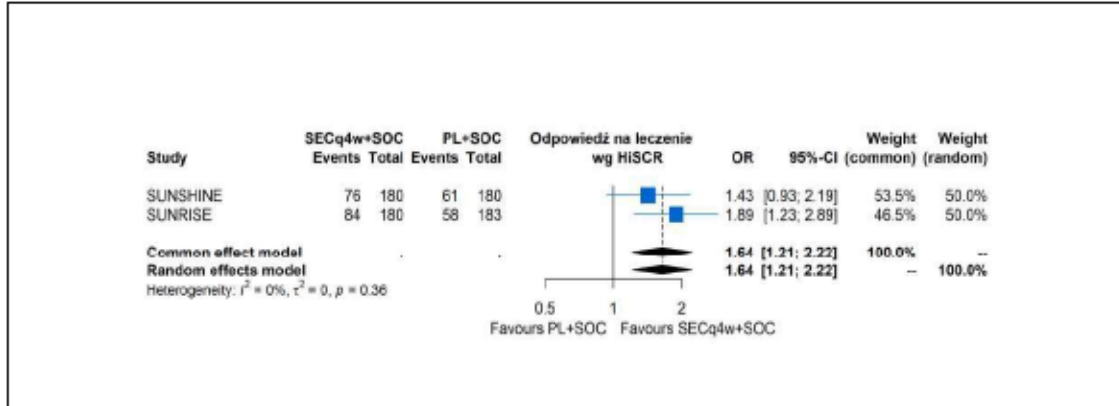
Utrata pacjentów z badania, rezygnacja z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg PT	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy ogółem, jak również najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, hidradenitis (zaostrenie choroby), bóle stawów, biegunka, zmęczenie, ból pleców.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>System Organ Class</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESIs</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p
Zakażenia grzybicze (Candida)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy.	OR (95% CI), p

[^] W zestawieniu uwzględniono punkty końcowe analiowane w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu

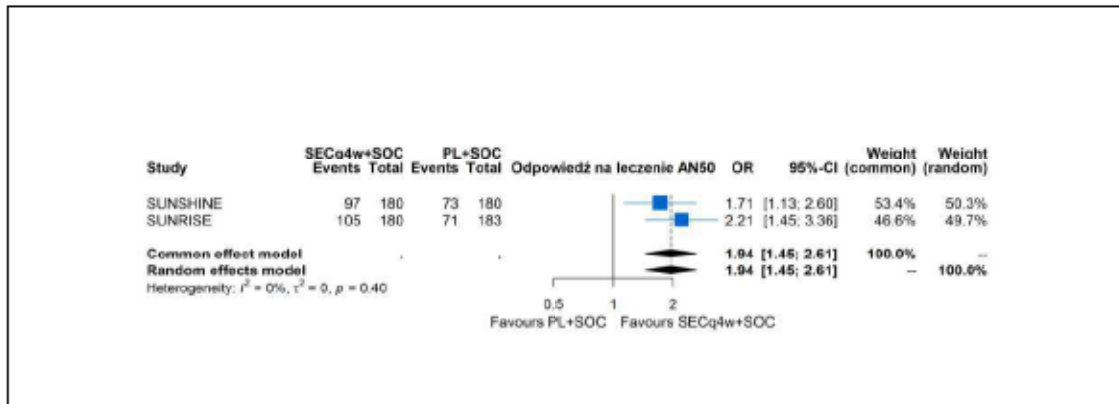
10.3.3. Wykresy typu forest plot (analiza główna) – 16 tygodni

Skuteczność kliniczna

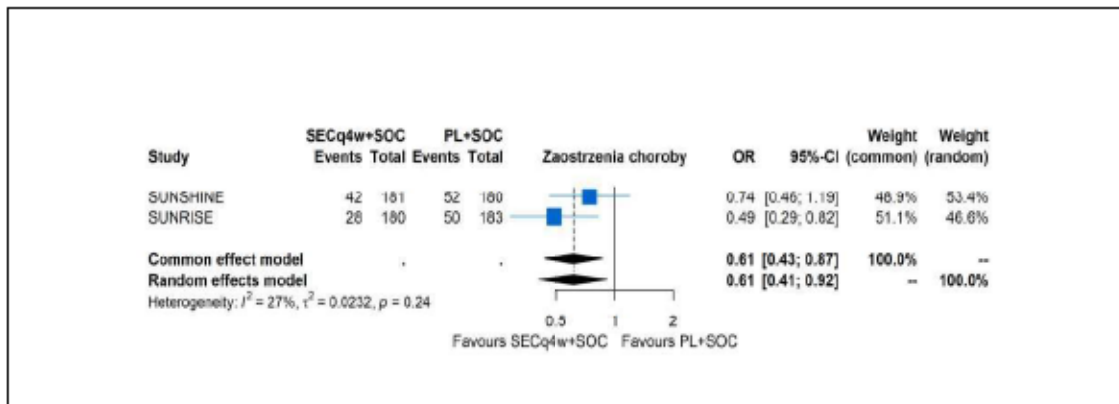
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HISCR w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



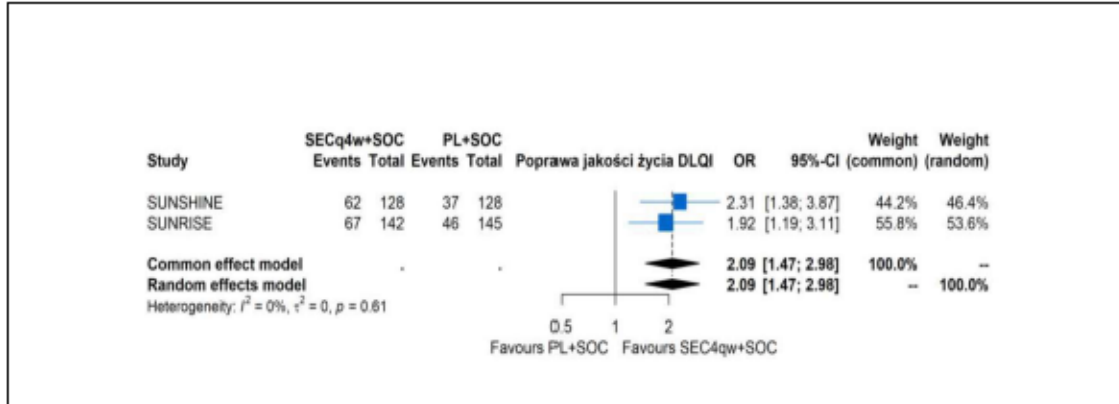
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie AN50 w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



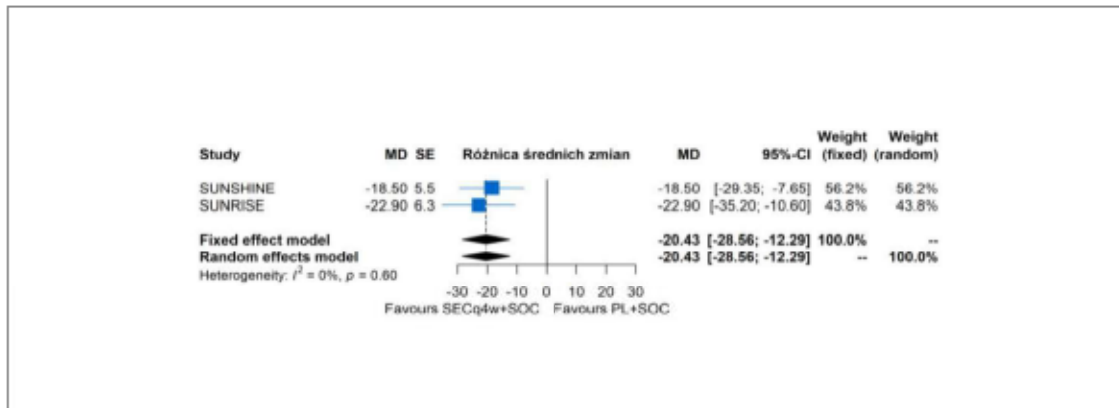
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby podczas 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans dla poprawy jakości życia wg DLQI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)

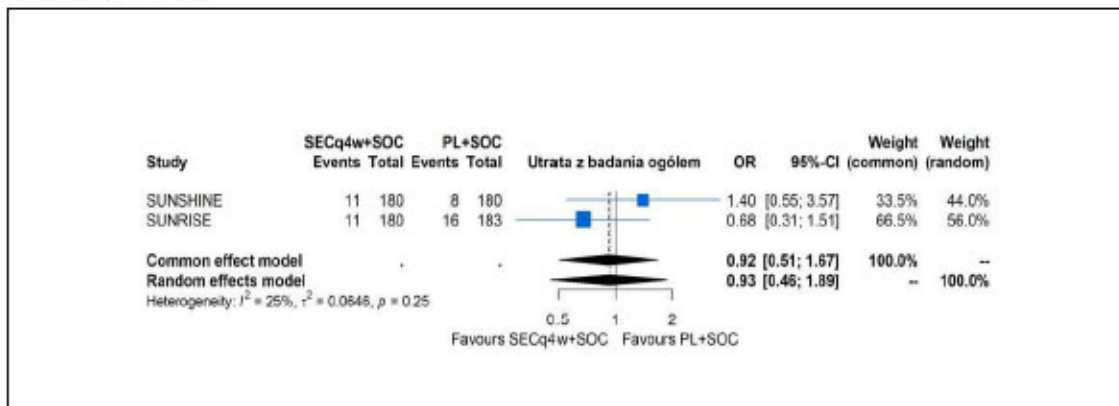


Wykres 7. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w zakresie liczby ropni oraz guzków zapalnych w 16. tyg. obserwacji względem wartości wyjściowej; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)

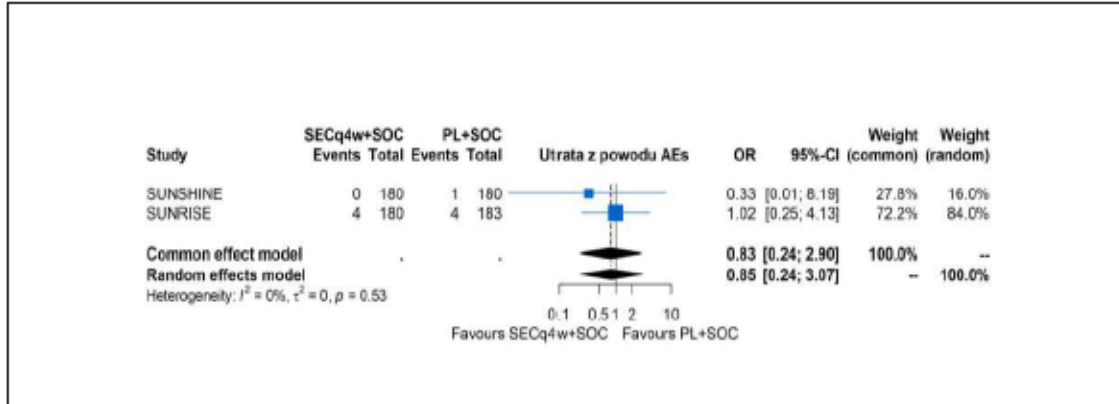


Bezpieczeństwo

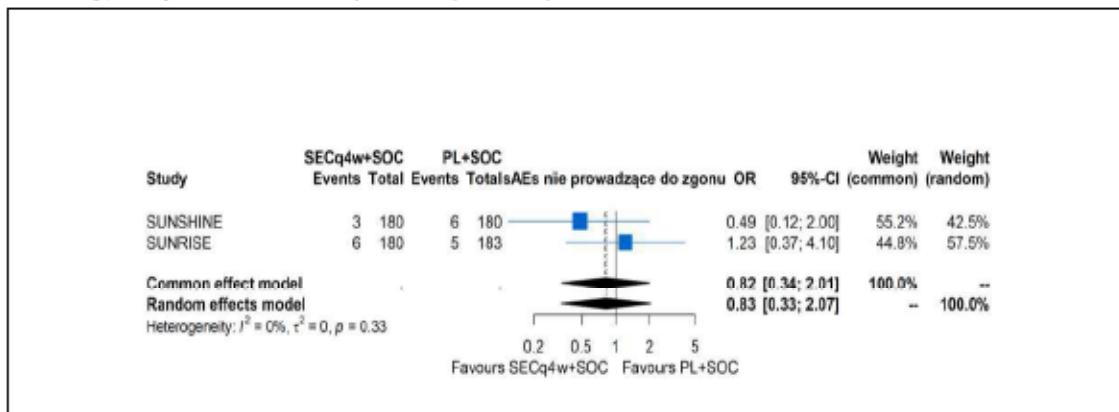
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans utraty z badania ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



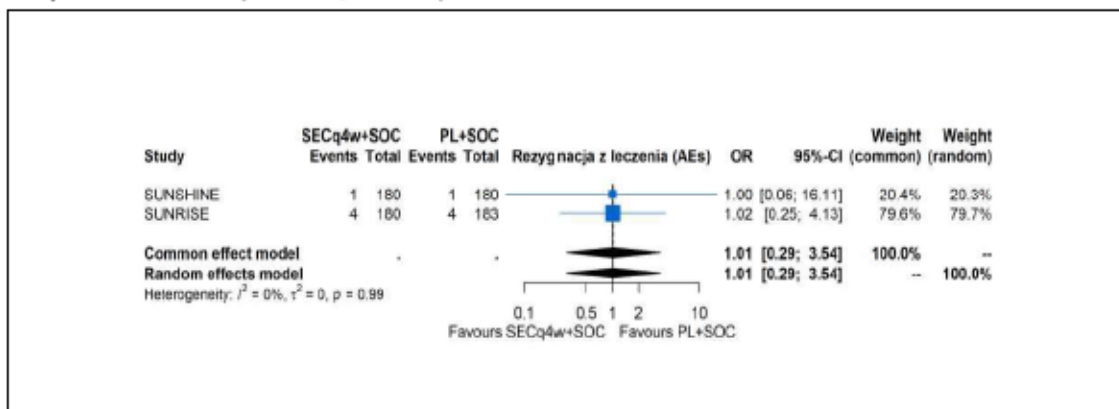
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



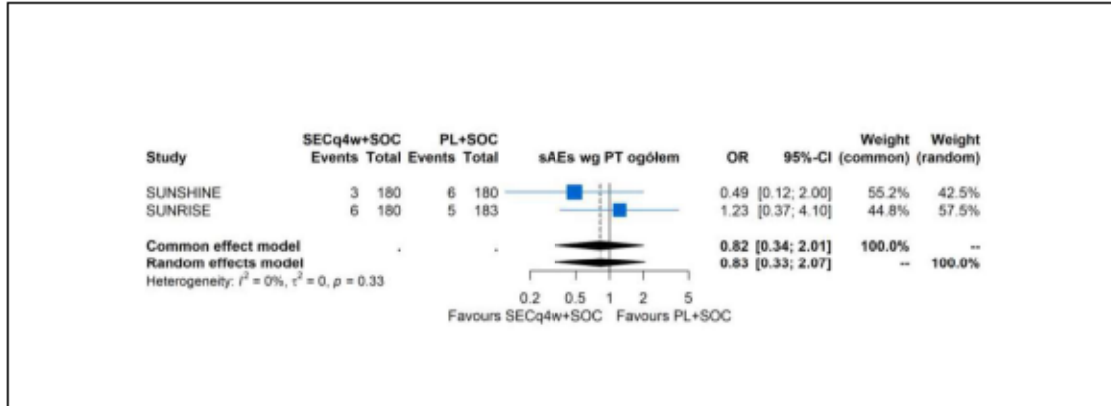
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs), nieprowadzących do zgonu w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



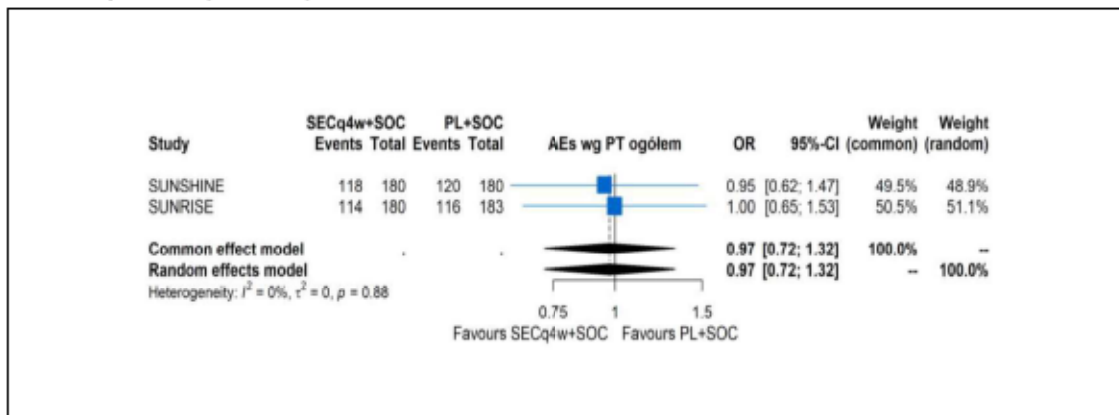
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



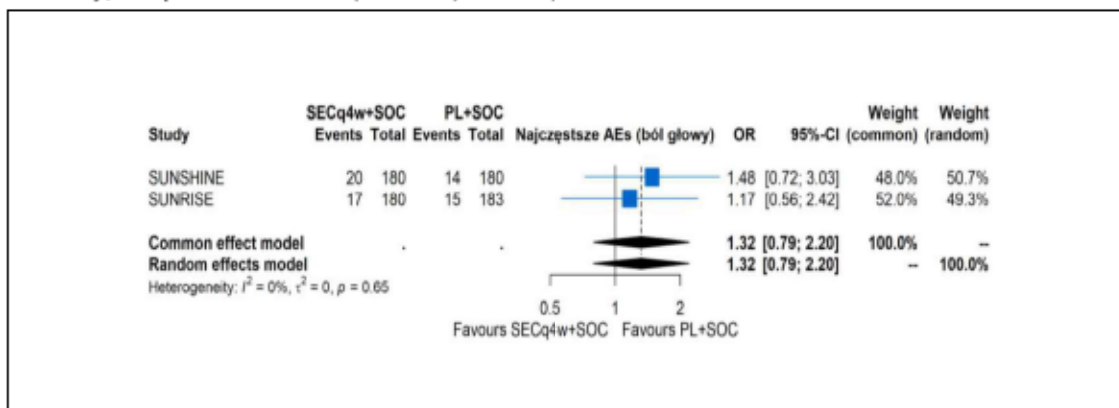
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) wg PT ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



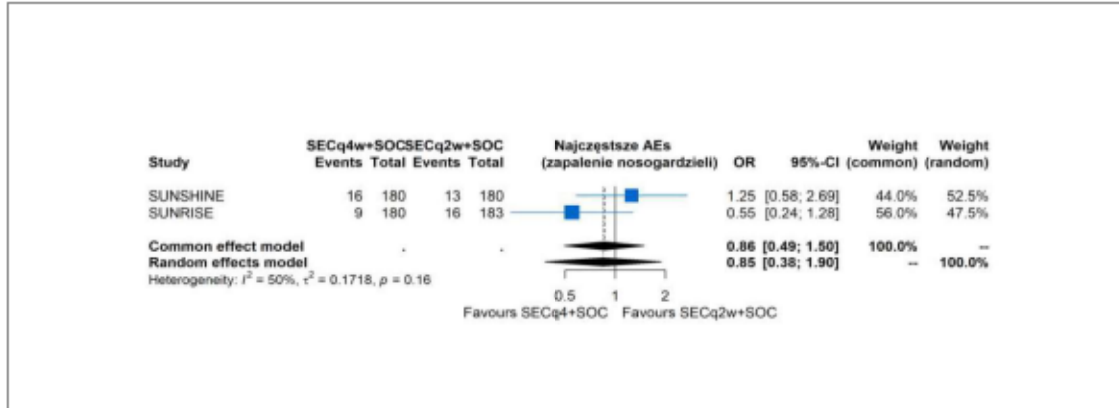
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



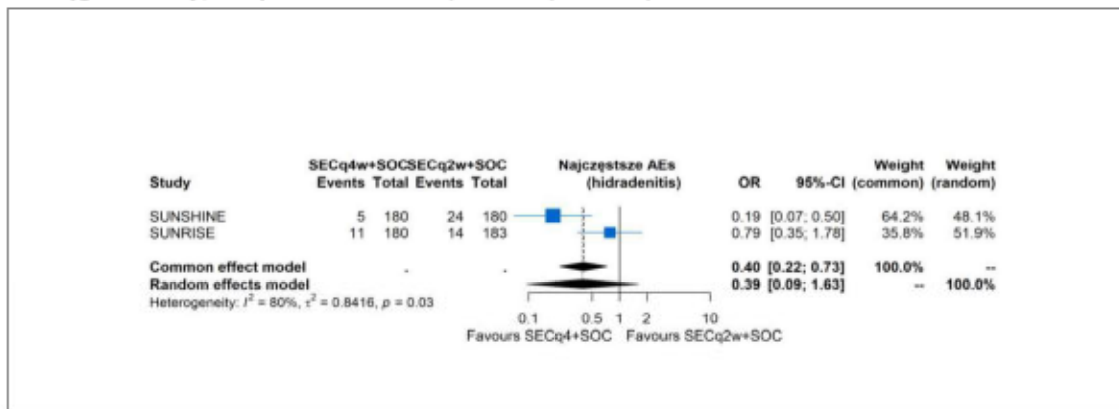
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (ból głowy) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



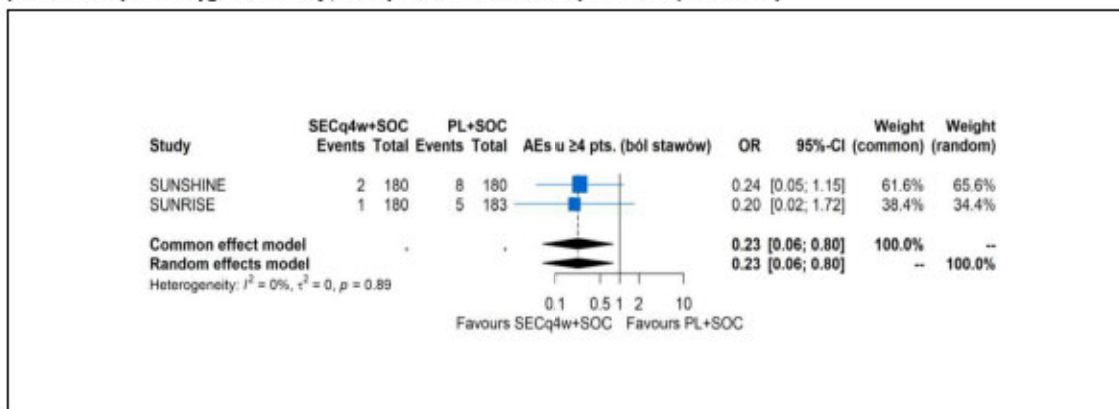
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (zapalenie nosogardzieli) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



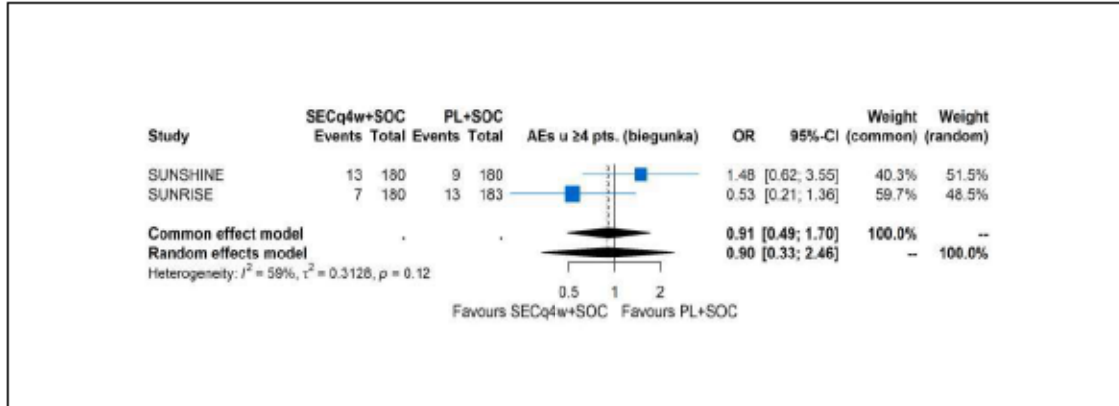
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (hidradenitis) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



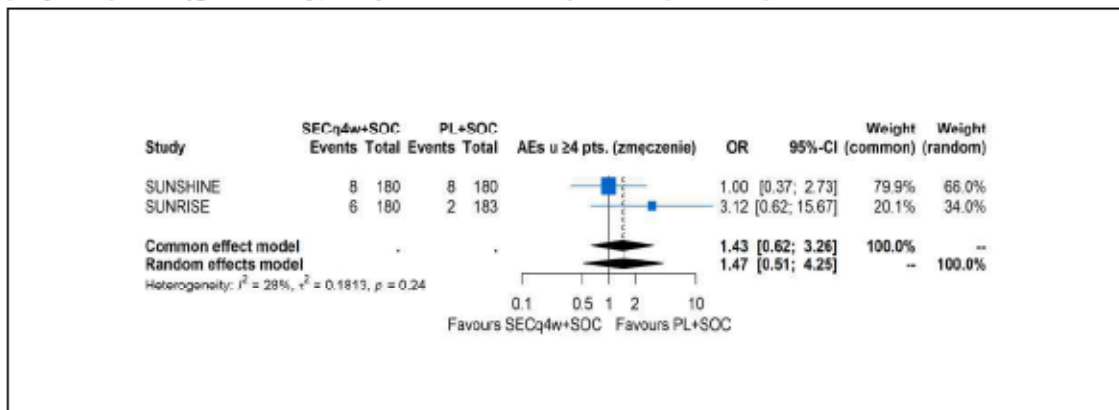
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u $\geq 4\%$ pacjentów (ból stawów) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



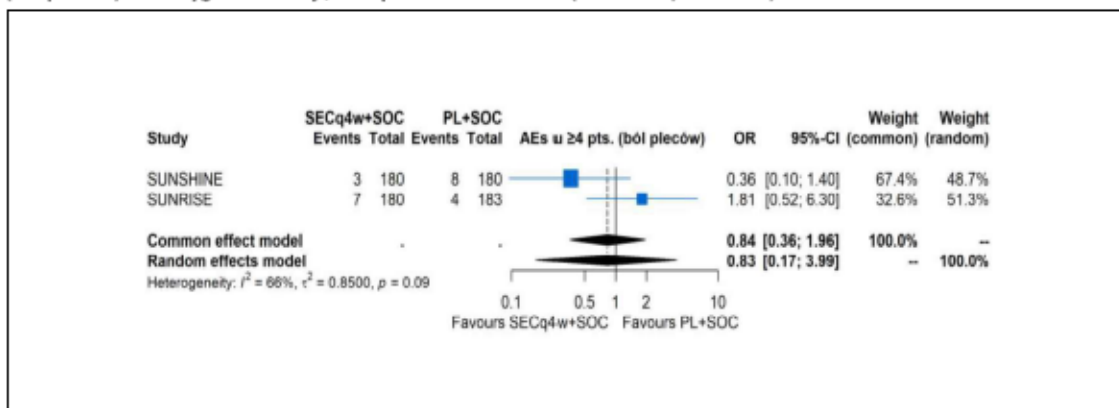
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u $\geq 4\%$ pacjentów (biegunka) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



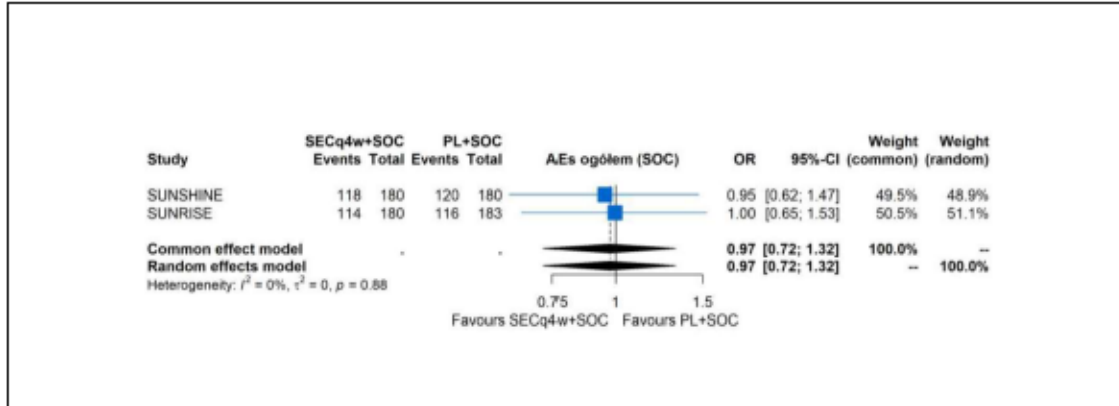
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u $\geq 4\%$ pacjentów (zmęczenie) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



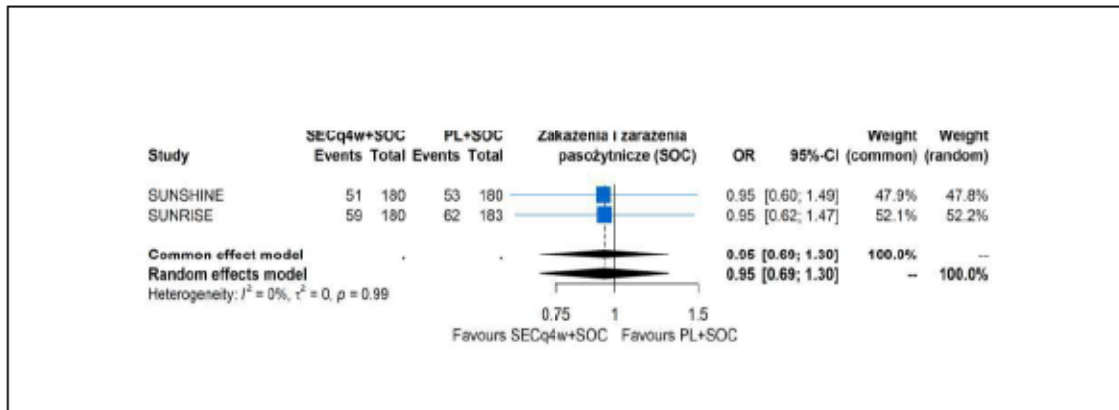
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u $\geq 4\%$ pacjentów (ból pleców) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



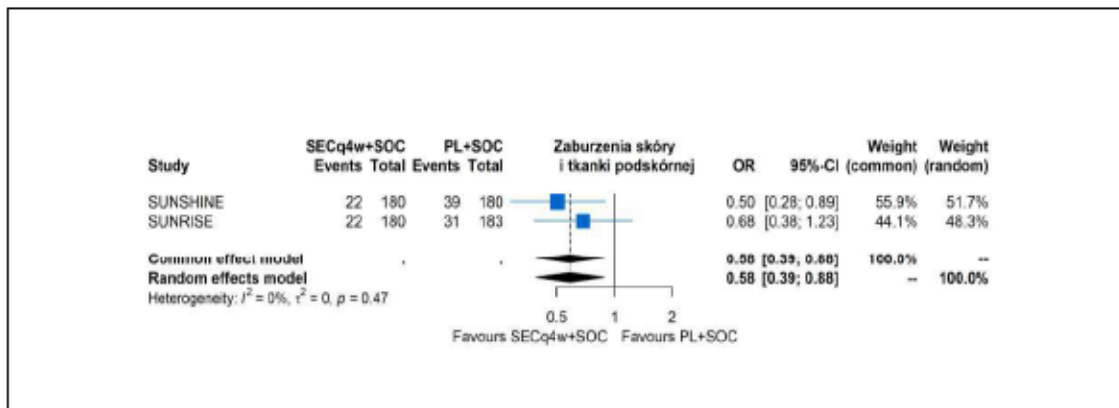
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg SOC ogółem, w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



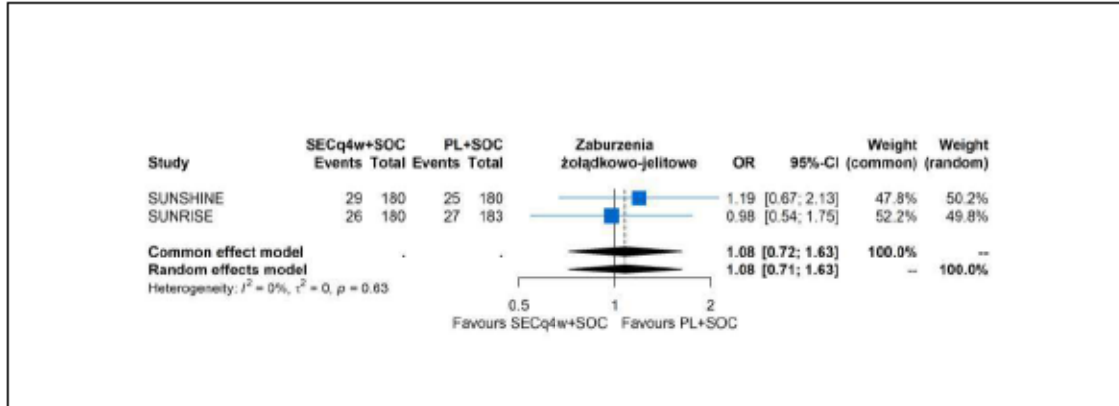
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans zakażeń i zarażeń pasożytniczych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



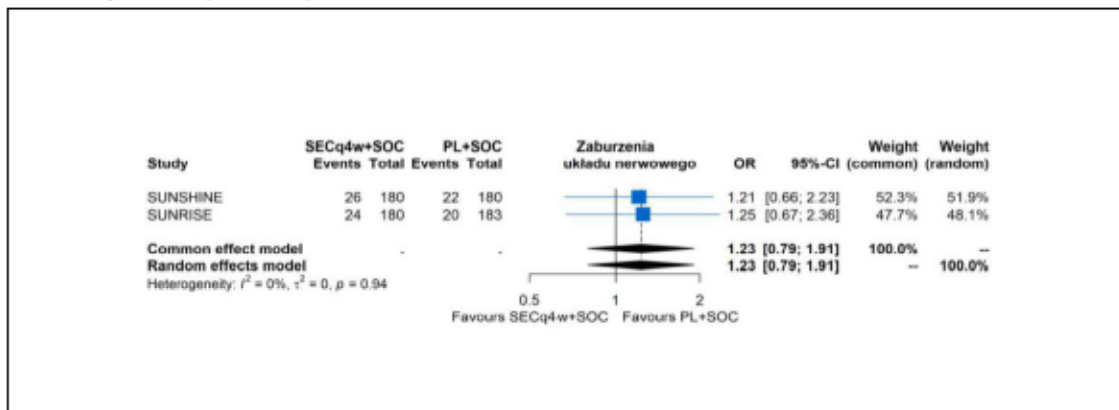
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



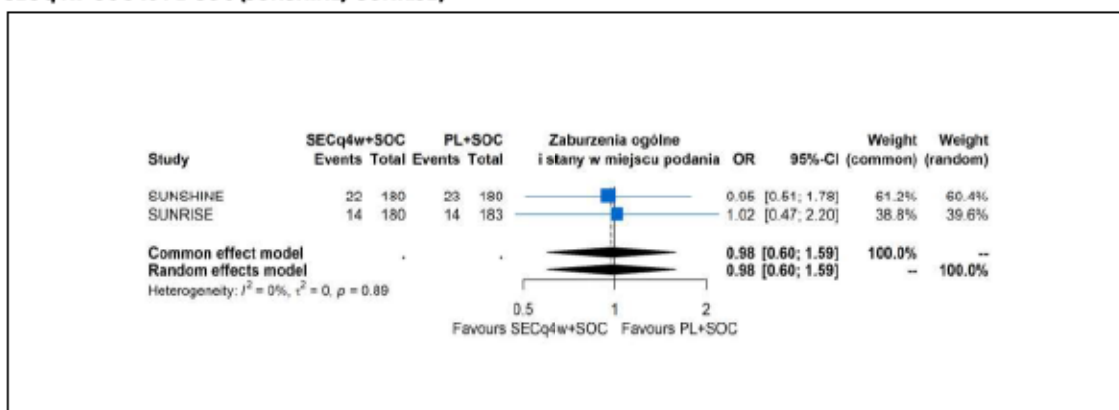
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń żołądkowo-jelitowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



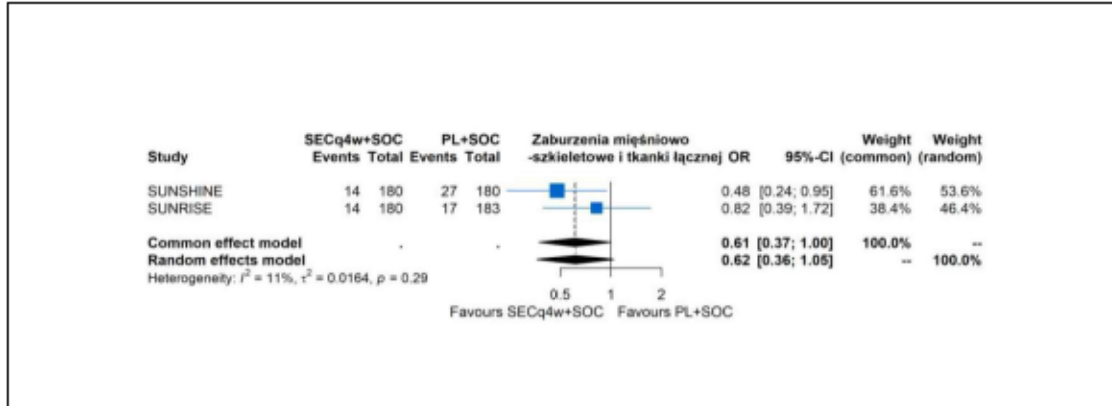
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu nerwowego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



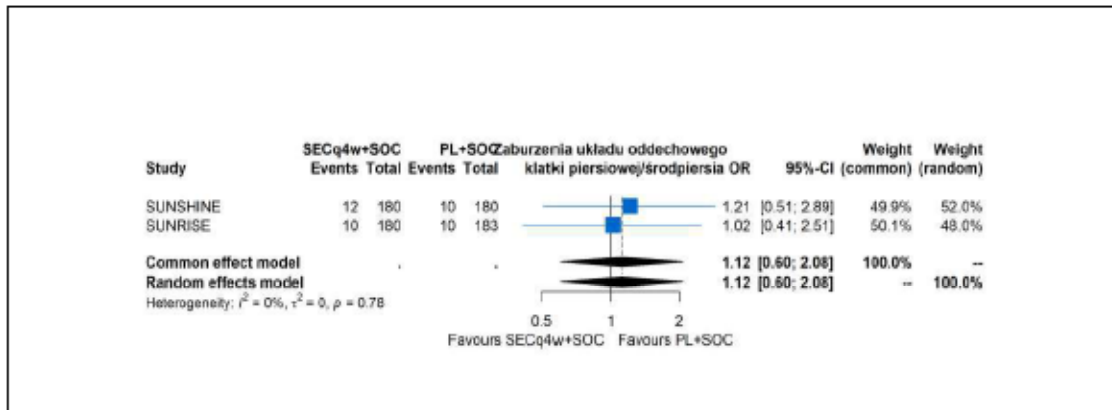
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



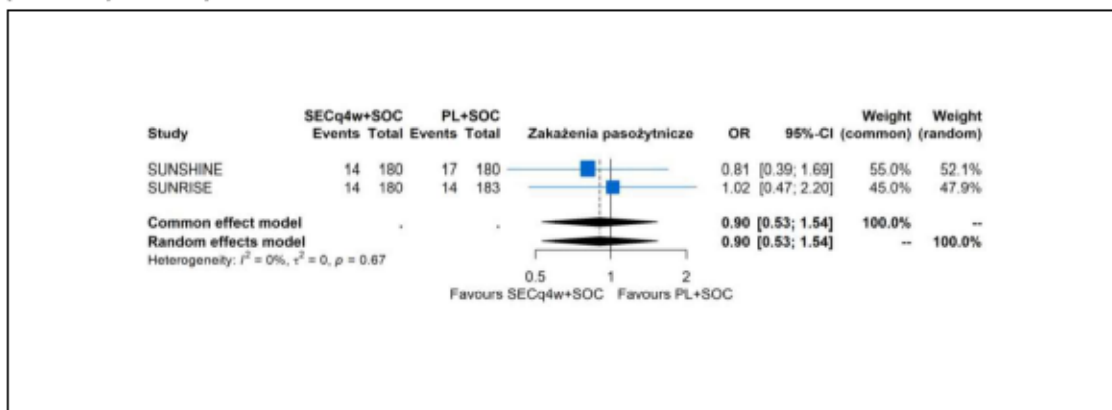
Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



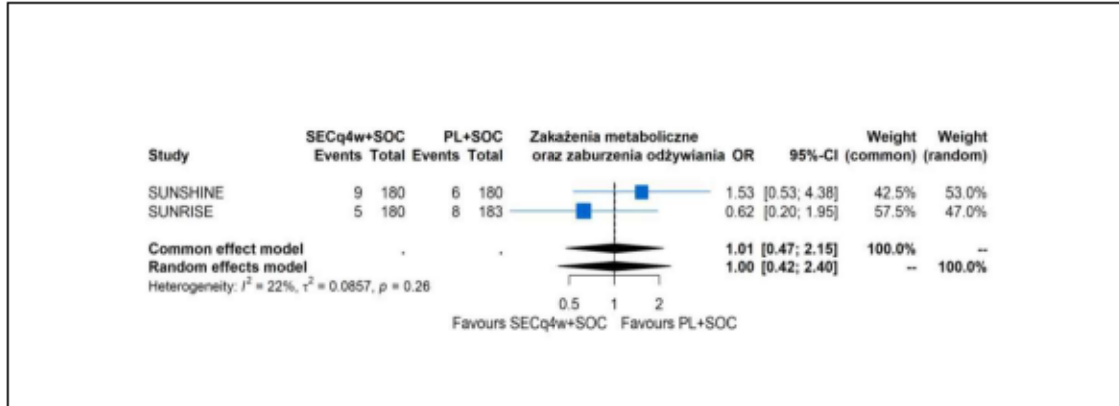
Wykres 28. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



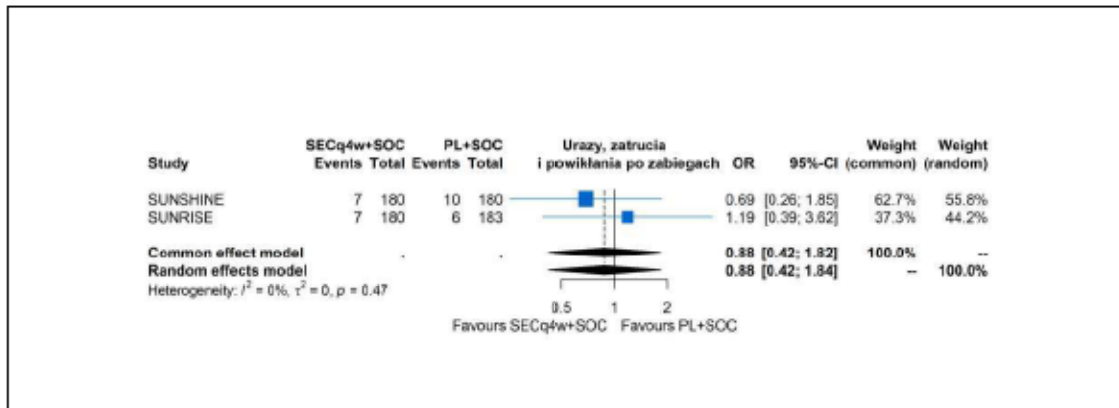
Wykres 29. Metaanaliza ilorazu szans zakażeń pasożytniczych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



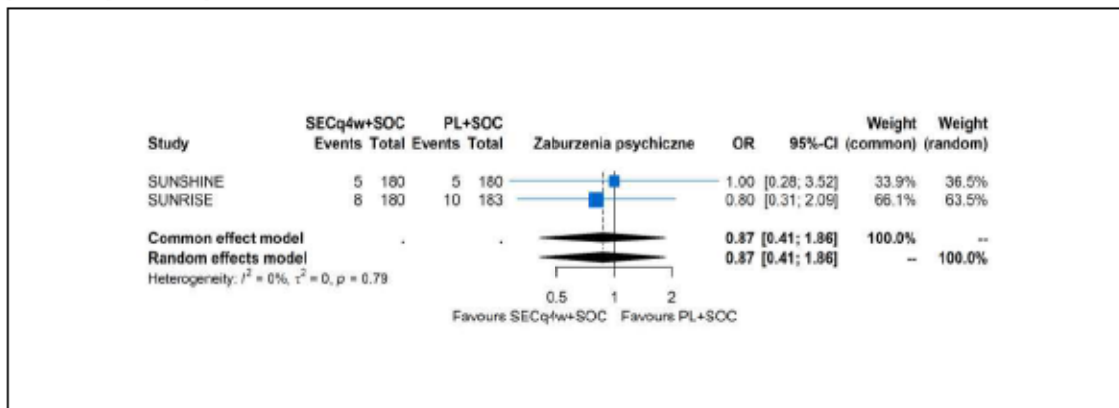
Wykres 30. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń metabolicznych oraz zaburzeń odżywiania wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



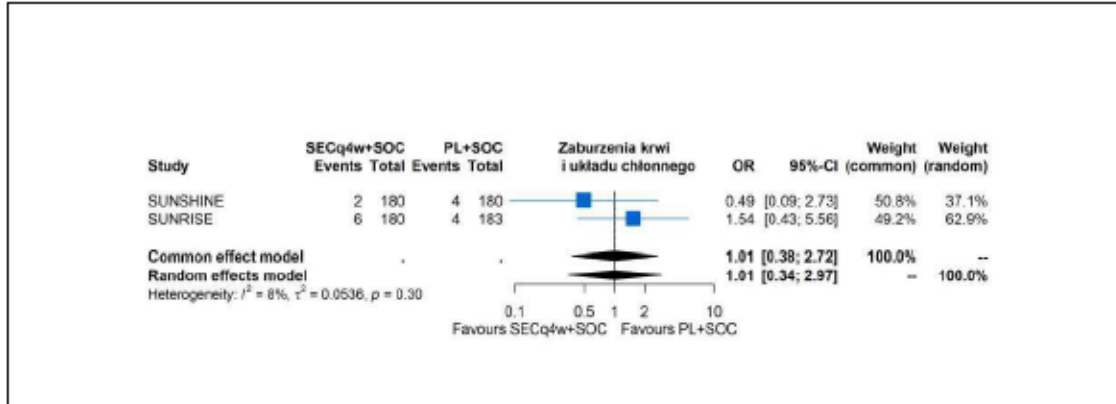
Wykres 31. Metaanaliza ilorazu szans urazów, zatruc i powikłań po zabiegach wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



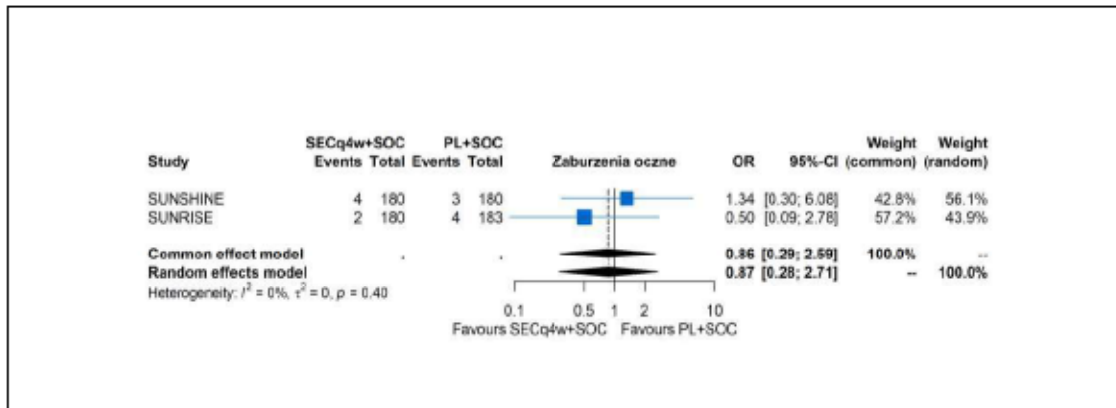
Wykres 32. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń psychicznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



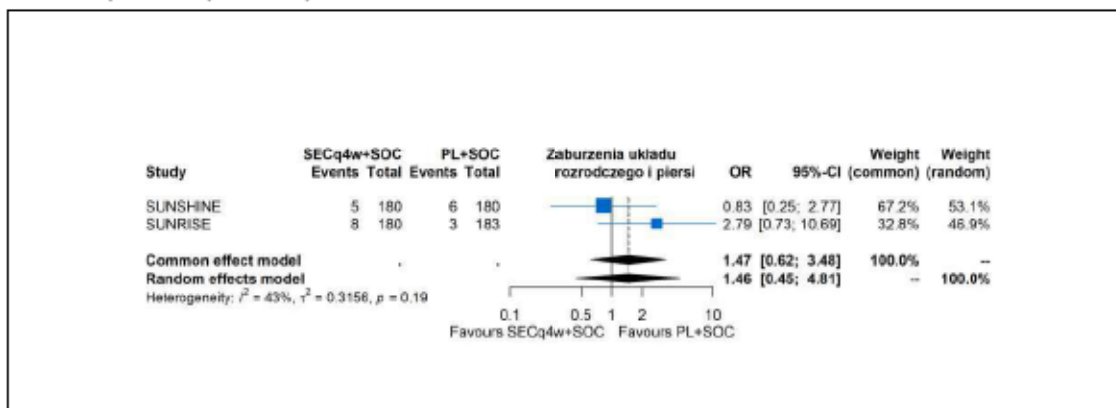
Wykres 33. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń krwi i układu chłonnego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



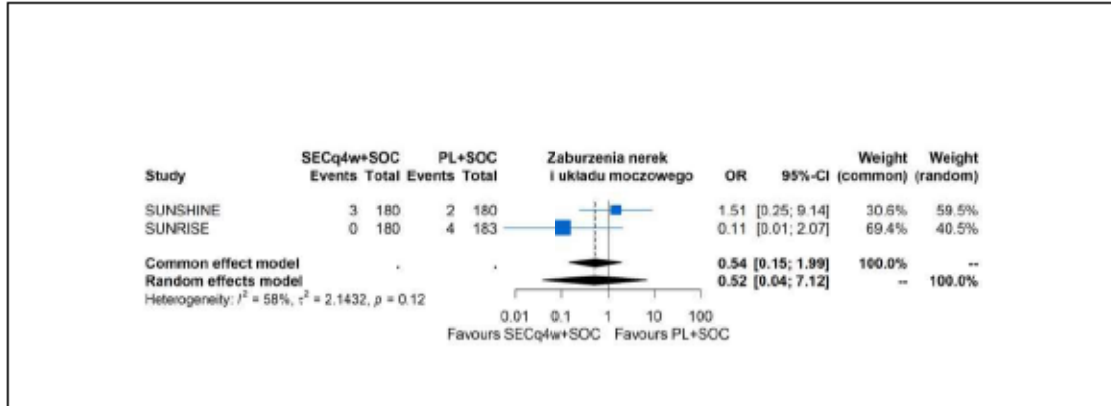
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ocznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



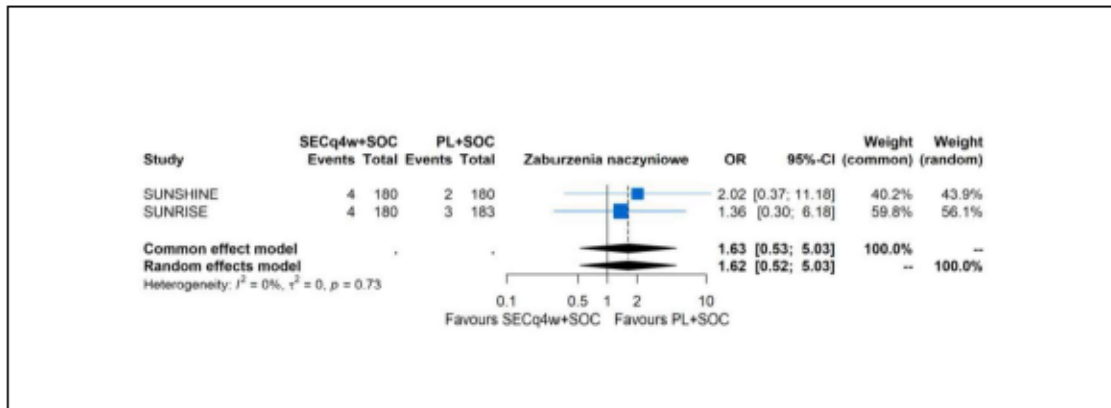
Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu rozrodczego i piersi wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



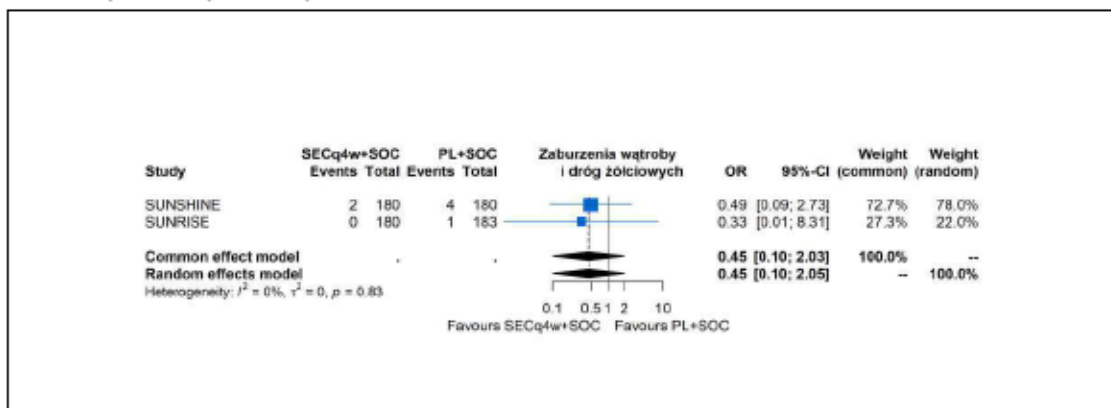
Wykres 36. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń nerek i układu moczowego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



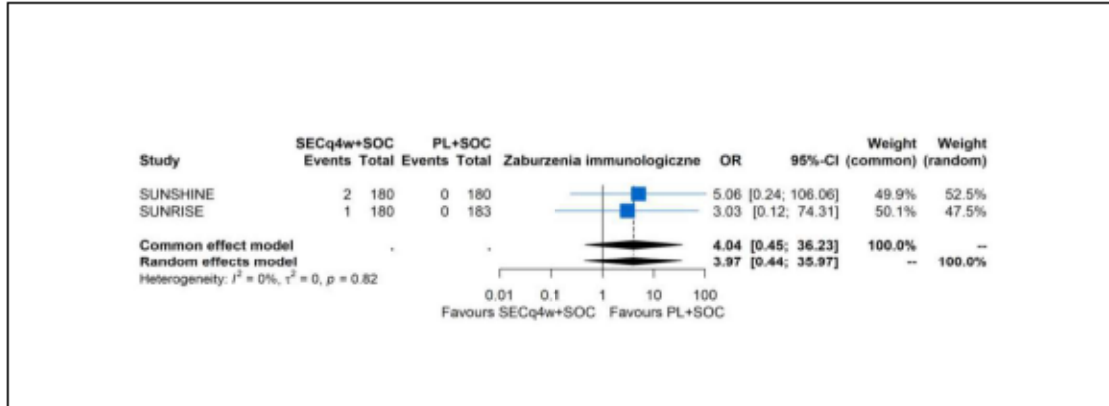
Wykres 37. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń naczyniowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



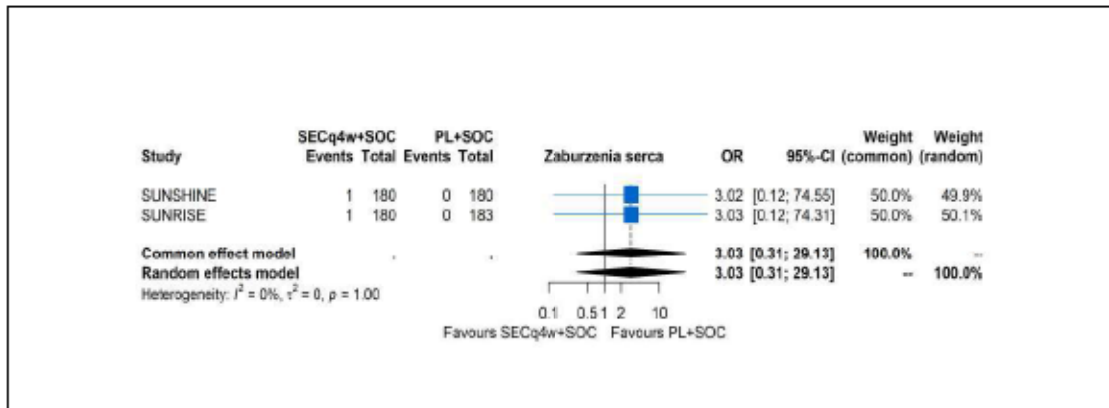
Wykres 38. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



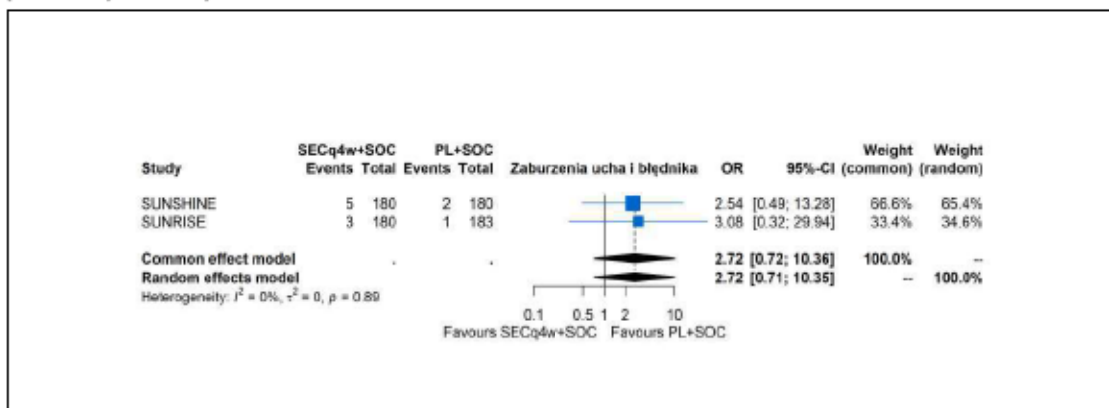
Wykres 39. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń immunologicznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



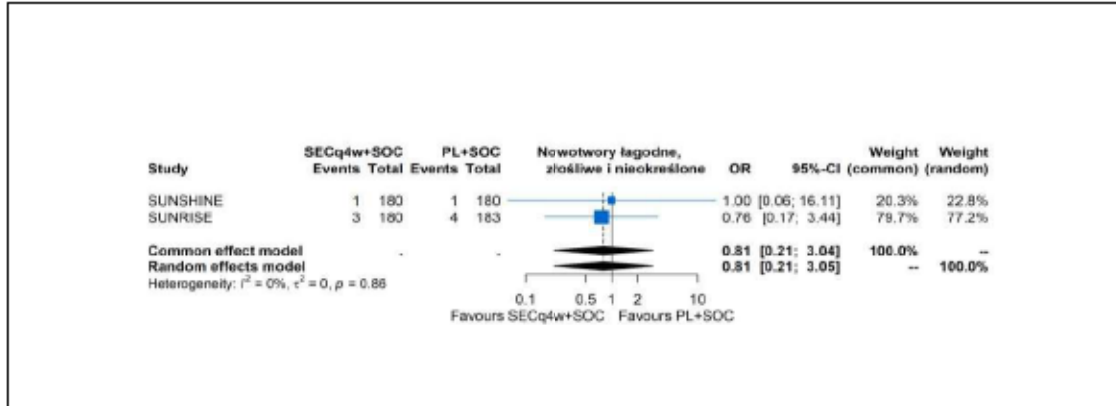
Wykres 40. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń serca wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



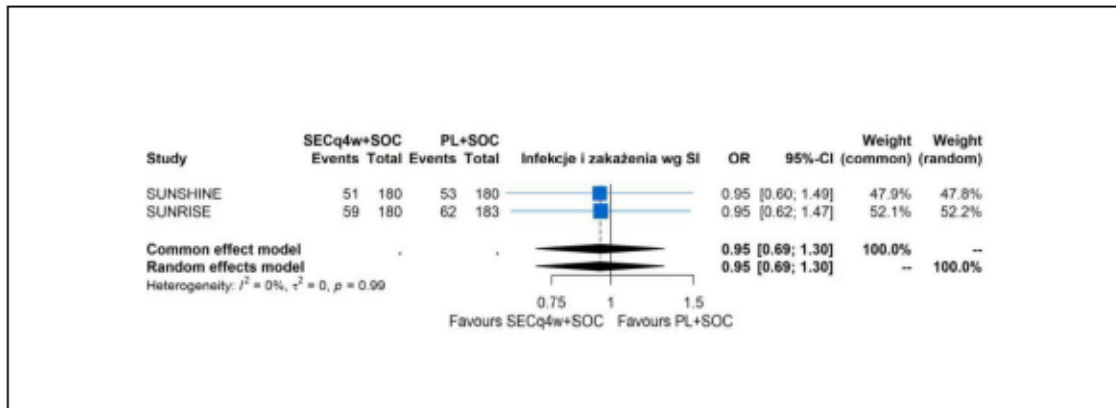
Wykres 41. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ucha i błędnika wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



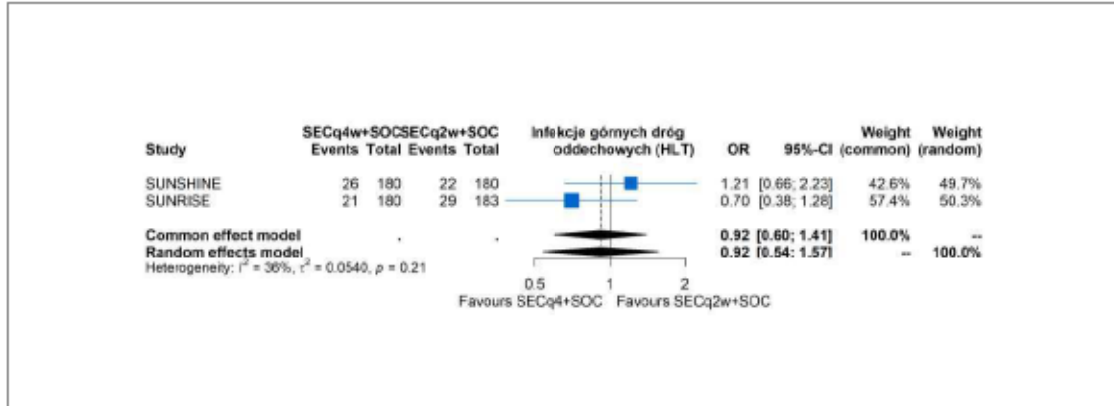
Wykres 42. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



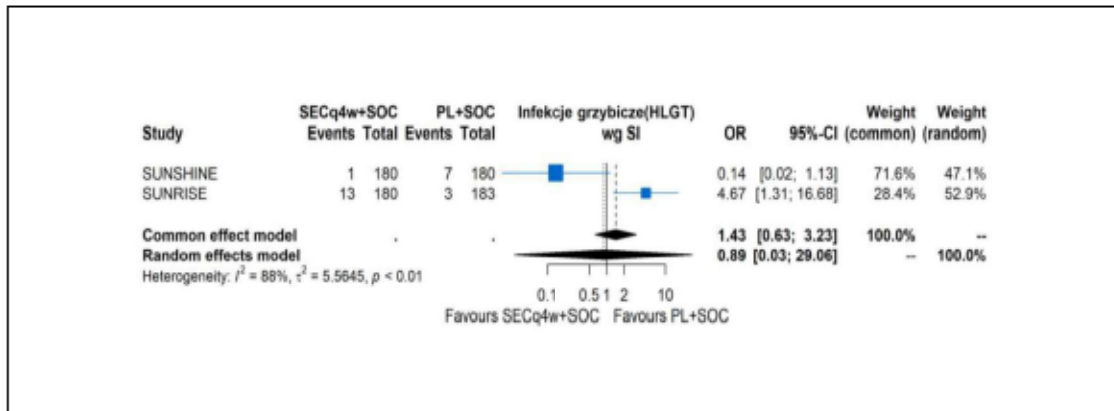
Wykres 43. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji oraz zakażeń wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



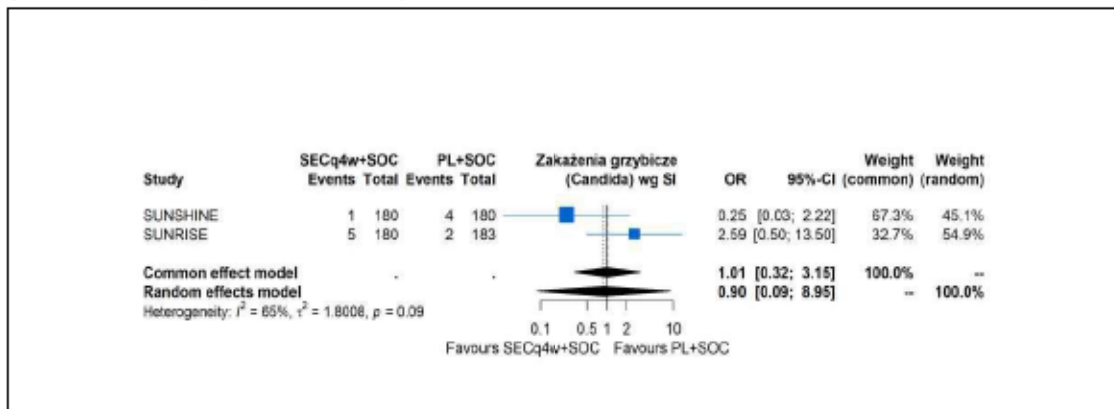
Wykres 44. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (HLGT) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



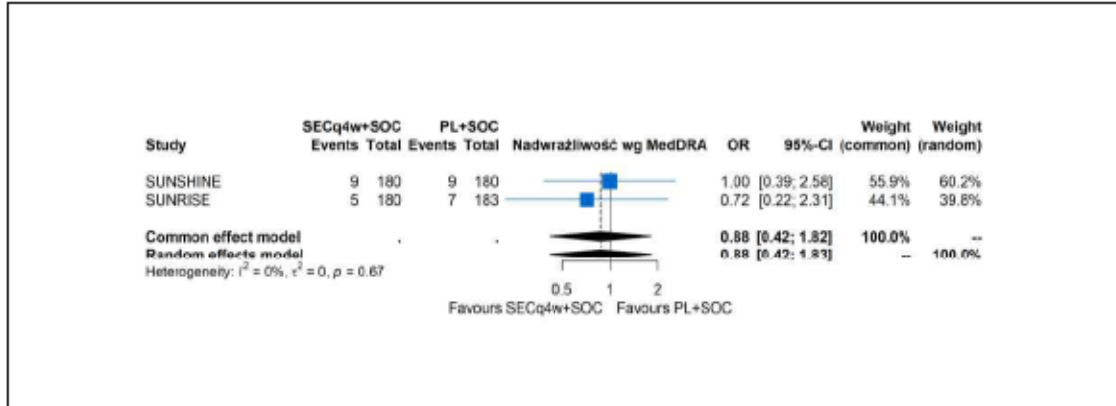
Wykres 45. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji grzybiczych (HLGT) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



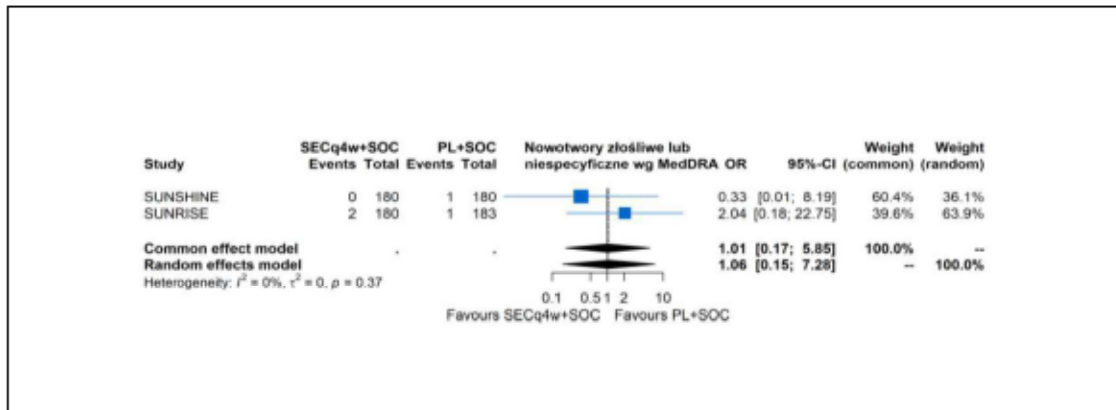
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych (Candida) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



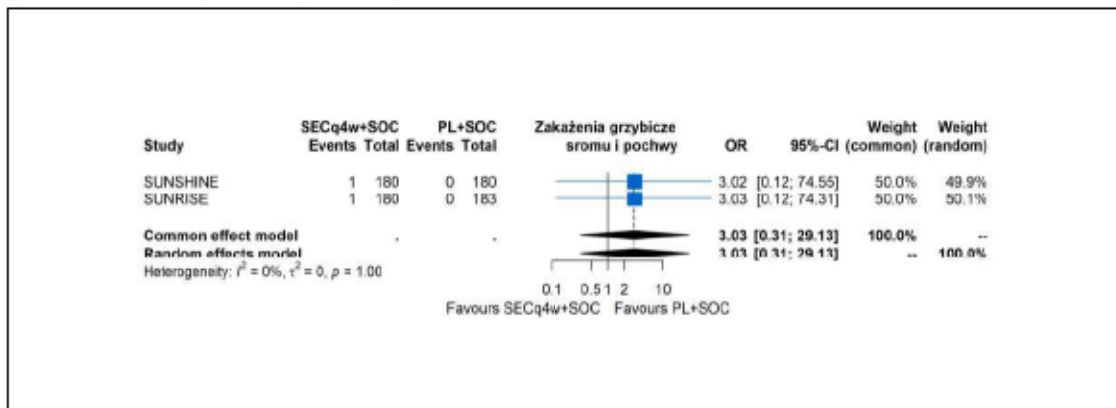
Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nadwrażliwości wg MedDRA w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



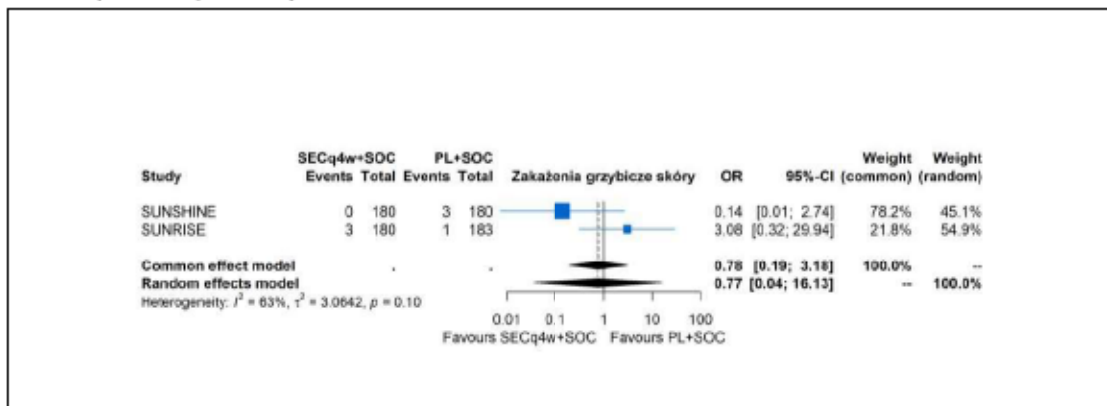
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nowotworów złośliwych lub niespecyficznych wg MedDRA w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)



Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych sromu i pochwy w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych skóry w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC v s PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



10.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej dla sekukinumabu

W ramach długoterminowej oceny efektywności klinicznej, autorzy publikacji *Kimball 2023* analizowali efekt terapii sekukinumabem stosowanym w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie podczas 52 tygodniowego okresu badania.

Mając na uwadze metodologię badań *SUNSHINE/SUNRISE*, analizowane przez autorów badań schematy terapeutyczne w poszczególnych ramionach wyglądały następująco:

- Pacjenci, którzy ukończyli I okres badania trwający 16 tygodni oraz leczenia byli sekukinumabem w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie (q4w lub q2w) + SOC, kontynuowali terapię podczas kolejnych 36 tygodni. Całkowita długość okresu leczenia wynosiła 52 tygodnie;
- Pacjenci, którzy ukończyli I okres badania trwający 16 tygodni podczas którego stosowali placebo + SOC otrzymali leczenie aktywne sekukinumabem w dawce co 2 lub co 4 tygodnie (PL→SECq4w+SOC lub PL→SEC q2w+SOC). Długość okresu terapii SEC wynosiła 36 miesięcy, natomiast całkowity okres obserwacji 52 tygodnie.

Dane dla dłuższego okresu obserwacji przedstawione w publikacji *Kimball 2023* obejmują następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR – główny punkt końcowy;
- Odpowiedź na leczenie AN50;
- Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych;
- Zmiana liczby guzków zapalnych;
- Zmiana liczby ropni;
- Zmiana liczby sączących się przetok;
- Zaostrzenia choroby;
- Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30 (ang. *Numeric Rating Scale*);
- Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*);
- Jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L VAS (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale*).

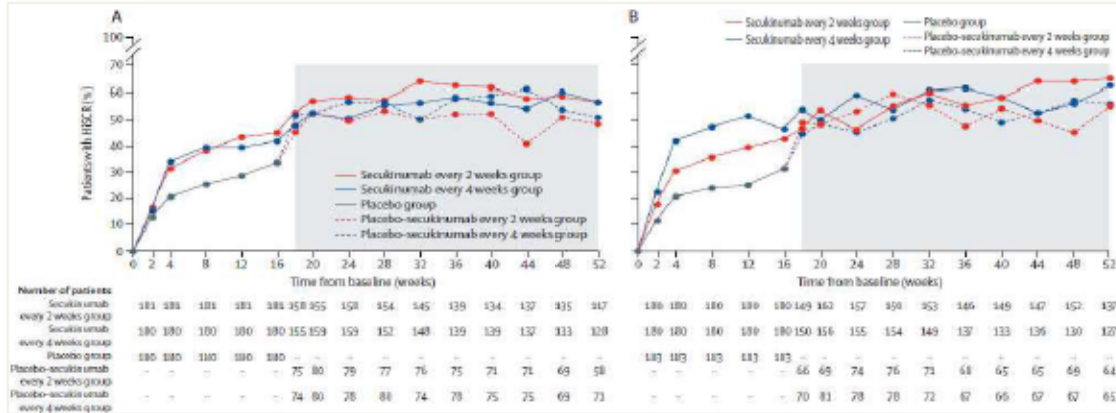
Biorąc pod uwagę fakt, iż w przypadku długoterminowej oceny skuteczności klinicznej w badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* nie analizowano danych dla ramienia komparatora dla SEC czyli placebo +SOC, autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych. Wyniki dotyczące długoterminowej oceny skuteczności sekukinumabu podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji przedstawione zostały w sposób graficzny oraz opisowy.

10.4.1. Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie wg HiSCR

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawione w formie graficznej przez autorów badań *SUNSHINE* (A) oraz *SUNRISE* (B) uwzględniono poniżej.

Wykres 51. Odpowiedź na leczenie wg HiSCR w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE (A)/SUNRISE (B)* [32]



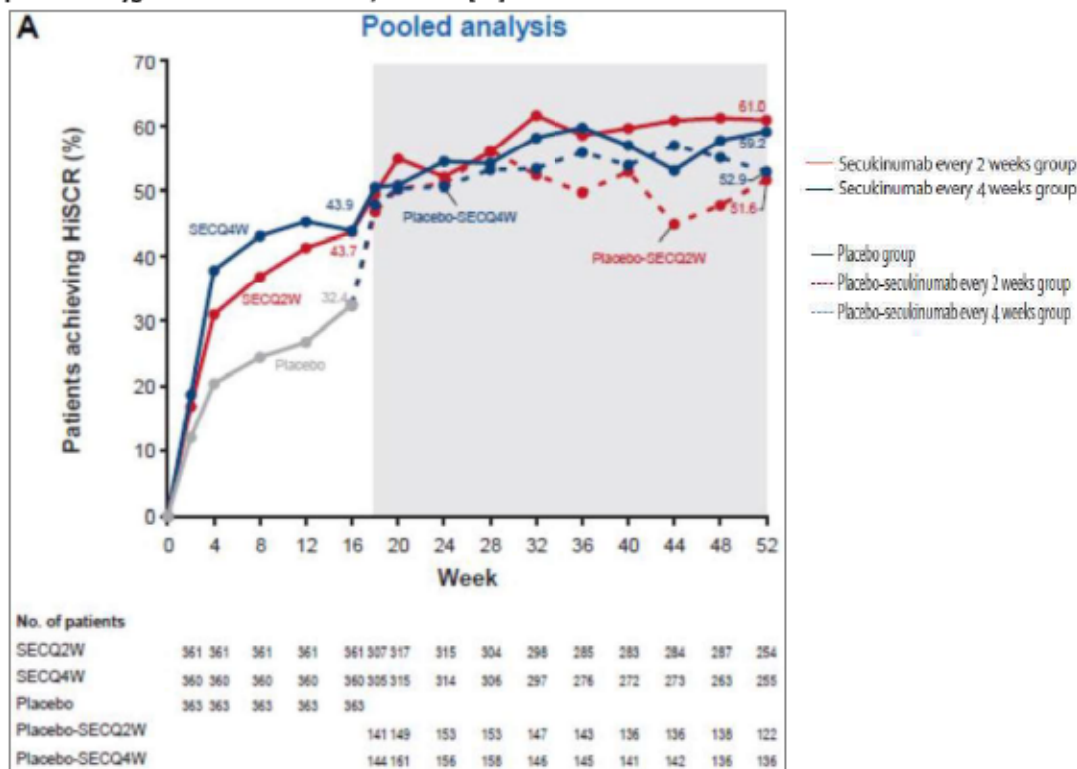
Przeprowadzona przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* analiza *post hoc* wykazała, iż korzystny efekt terapeutyczny w postaci odpowiedzi na leczenie wg HiSCR związany z zastosowaniem sekukinumabu w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w+SOC) lub co 2 tygodnie (SECq2w+SOC) podczas 16 tyg. okresu leczenia został podtrzymany w 52 tygodniu leczenia.

Pod koniec 52-tyg. okresu leczenia odpowiedź na leczenie w skali HiSCR obserwowano u odpowiednio 76% pacjentów (44/58) w grupie SEC q2w+SOC oraz u 81% pacjentów (42/52) w grupie SECq4w+SOC (badanie *SUNSHINE*), jak również u odpowiednio 84% pacjentów (51/61) leczonych SECq2w+SOC i 77% osób stosujących SECq4w+SOC w badaniu *SUNRISE*.

Autorzy publikacji *Kimaball 2023* podkreślają, iż szybszy wzrost liczby pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg HiSCR, która utrzymywała się do 52 tygodnia, obserwowany był u osób zakwalifikowanych wyjściowo do grupy placebo+SOC (I okres badania), u których po 16 tygodniach leczenia, zastosowano sekukinumab (II okres badania). Odpowiedź na leczenie obserwowano u odpowiednio: 48% pacjentów (28/58) w grupie PL→SECq2w+SOC i 51% pacjentów (36/71) w grupie PL→SECq4w+SOC (badanie *SUNSHINE*) oraz u 55% pacjentów (35/64) w grupie SECq2w+SOC i 55% pacjentów (36/65) w grupie PL→SECq4w+SOC (badanie *SUNRISE*).

Wynik metaanalizy przeprowadzonej przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* przedstawiono poniżej.

Wykres 52. Metaanaliza odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tygodni leczenia: SUNSHINE/SUNRISE [32]



Mając na uwadze powyższe dane należy zaznaczyć, iż terapia zawierająca sekukinumab w dłuższym okresie czasu (52 tyg.), względem wyników analizy pierwotnej (16 tydzień leczenia) skutkuje poprawą w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg HiSCR.

Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie podczas 52 tyg. okresu terapii odsetek odpowiedzi na leczenie wg HiSCR był zbliżony i wynosił kolejno 59,2% oraz 61,0%.

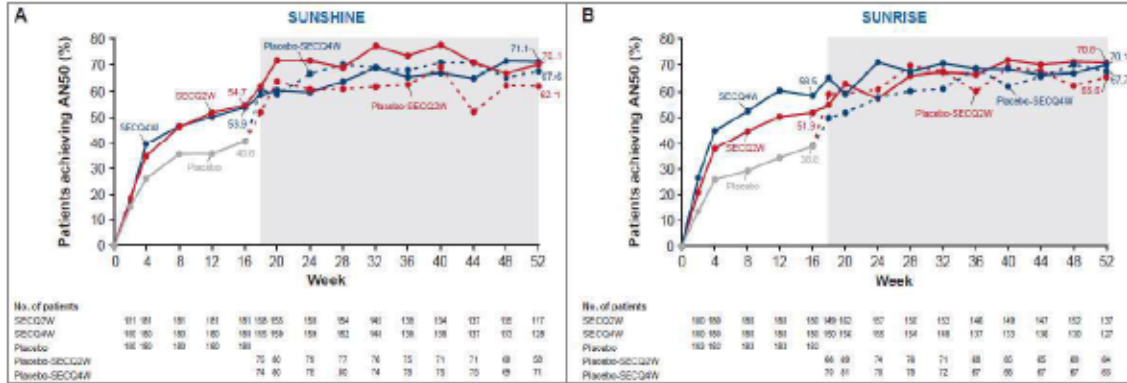
Wśród osób u których po 16 tygodniach stosowania placebo + SOC (analiza pierwotna) zastosowano leczenie sekukinumabem w schemacie co 4 tyg. (PL→SECq4w+SOC) lub co 2 tyg. (PL→SECq2w+SOC) odsetek odpowiedzi na leczenie wg HiSCR uległ znaczącej poprawie z 32,4% w 16 tygodniu stosowania placebo+SOC do odpowiednio: 52,9% w grupie (PL→SECq4w+SOC) i 51,6% wśród osób leczonych PL→SECq2w+SOC.

Podsumowując, zastosowanie sekukinumabu wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego stanowi skuteczną opcję terapeutyczną podczas całego 52 tyg. okresu obserwacji. Szczególną korzyść wyrażoną poprzez utrzymującą się tendencję do poprawy wskaźnika odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w oparciu o dane długoterminowe względem analizy pierwotnej (16 tyg. leczenia) obserwowano wśród pacjentów leczonych SEC w schemacie stosowanym co 4 tygodnie (SECq4w+SOC).

Odpowiedź na leczenie AN50

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których podczas 52-tygodniowego okresu leczenia odnotowano wystąpienie $\geq 50\%$ redukcji w liczbie ropni i guzków zapalnych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 53. Odpowiedź na leczenie AN50 w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]



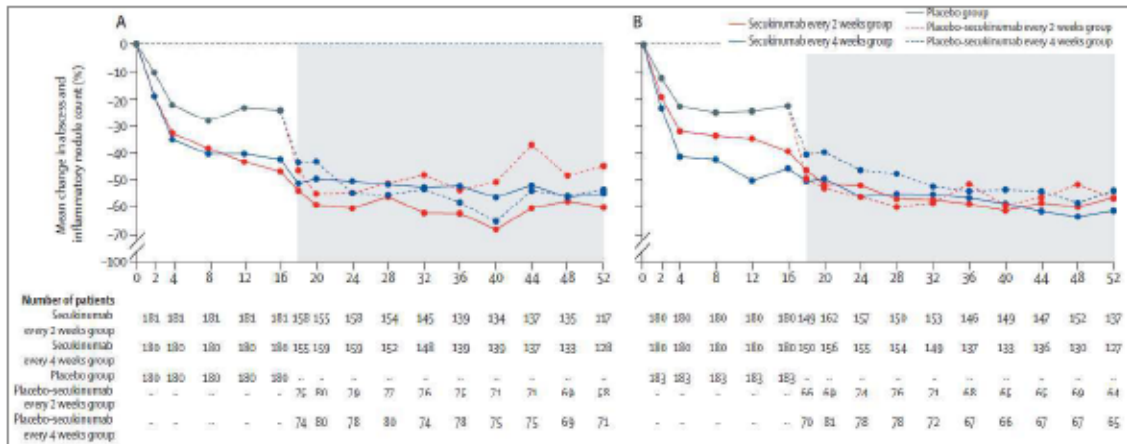
Przeprowadzona przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* analiza *post hoc* wykazała, iż korzystny efekt terapeutyczny w postaci odpowiedzi na leczenie AN50 związany z zastosowaniem sekukinumabu w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w+SOC) lub co 2 tygodnie (SECq2w+SOC) podczas 16 tyg. okresu leczenia został podtrzymany w 52 tygodniu leczenia.

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych

W próbach klinicznych *SUNSHINE/SUNRISE* analizowano procentową zmianę w liczbie ropni i guzków zapalnych podczas 52 tygodniowego okresu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

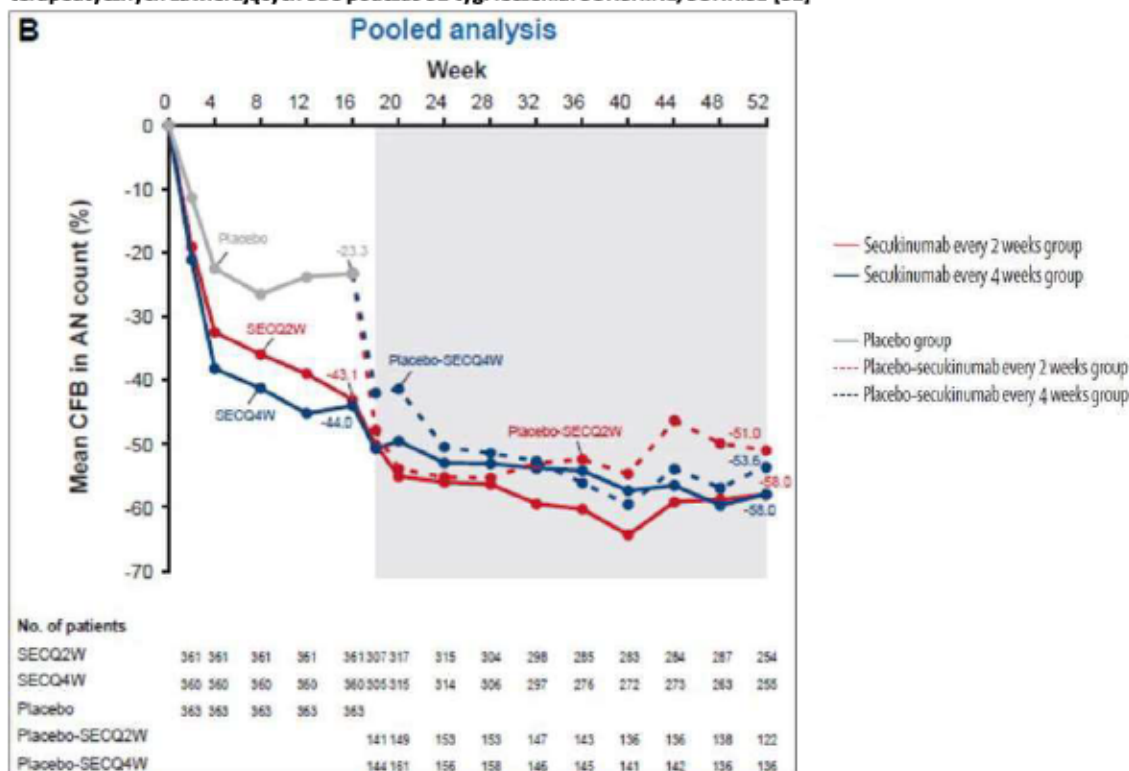
Wykres 54. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE(A)/SUNRISE (B) [32]



Przeprowadzona przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* analiza wykazała, iż korzystny efekt terapeutyczny związany z procentową redukcją liczby ropni oraz guzków zapalnych wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas dłuższego okresu leczenia (52.tyg.), względem wyników uzyskanych w ramach analizy pierwotnej (16 tygodni leczenia) został podtrzymany.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* w postaci graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 55. Metaanaliza procentowej zmiany liczby ropni i guzków zapalnych (AN) w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia: SUNSHINE/SUNRISE [32]



Biorąc pod uwagę powyższe dane, zagregowane przez autorów publikacji *Kimball 2023* należy wnioskować, iż terapia zawierająca sekukinumab w dłuższym okresie czasu (52 tyg.), względem wyników analizy pierwotnej (16 tydzień leczenia) skutkuje utrzymującą się tendencją do poprawy w zakresie procentowej redukcji liczby ropni i guzków zapalnych, względem wartości wyjściowej.

Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie podczas 52 tyg. okresu terapii, procentowa redukcja liczby ropni i guzków zapalnych wyniosła 58% względem 44% - 43,1% po 16 tygodniach leczenia.

Wśród osób u których po 16 tygodniach stosowania placebo + SOC (analiza pierwotna) zastosowano leczenie sekukinumabem w schemacie co 4 tyg. (PL→SECq4w+SOC) lub co 2 tyg. (PL→SECq2w+SOC) obserwowano średnia procentową redukcję liczby ropni i guzków zapalnych wynoszącą 23,3% w 16 tygodniu stosowania placebo + SOC do odpowiednio 51% w grupie (PL→SECq4w+SOC) i 51,6% wśród osób leczonych PL→SECq2w+SOC.

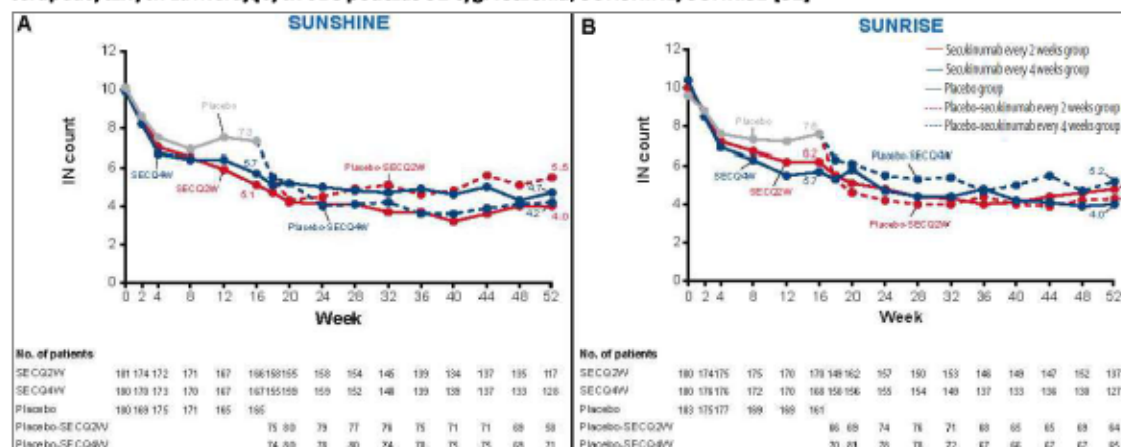
Leczenie sekukinumabem wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego pozwala na znaczącą redukcję liczby ropni oraz guzków zapalnych zarówno podczas krótszego jak również dłuższego okresu terapii. Długotermionowe wyniki badań *SUNSHINE/SUNRISE* potwierdzają utrzymujący się oraz korzystny wpływ leczenia sekukinumabem bez względu na częstość stosowanego schematu SEC w zakresie redukcji liczby ropni oraz guzków zapalnych związanych z HS.

Zmiana liczby guzków zapalnych

W badaniach *SUNSHINE/SUNRISE* analizowano procentową zmianę liczby guzków zapalnych (ang. *IN count*) podczas 52 tygodniowego okresu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* przedstawiono poniżej.

Wykres 56. Procentowa zmiana liczby guzków zapalnych względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE/SUNRISE* [32]

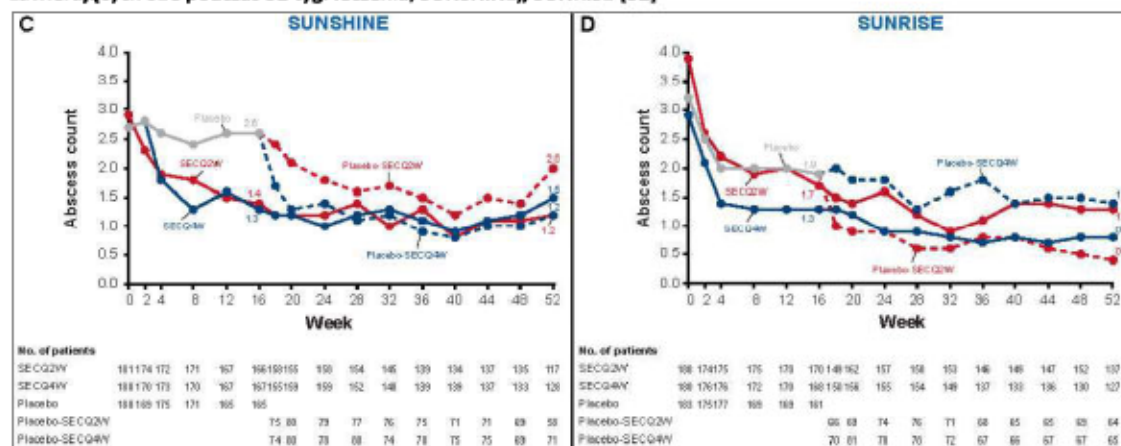


W oparciu o dane przedstawione przez autorów badań *SUNSHINE* i *SUNRISE* można wnioskować o utrzymującej się skuteczności klinicznej terapii SEC w zakresie średniej procentowej redukcji liczby guzków zapalnych bez względu na zastosowany schemat SEC podczas 52 tygodniowego okresu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Zmiana liczby ropni

Dane dotyczące średniej procentowej zmiany w zakresie liczby ropni (ang. *abscess count*) podczas 52-tyg. leczenia, względem wartości wyjściowej przedstawiono na poniższym wykresie

Wykres 57. Procentowa zmiana liczby ropni względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE/SUNRISE* [32]

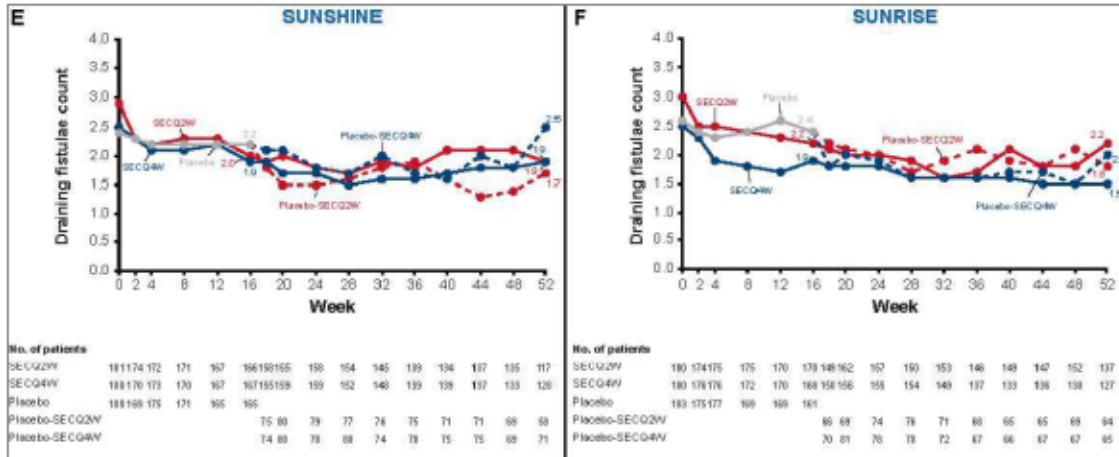


Korzystny efekt leczenia sekukinumabem z w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie w postaci średniej procentowej zmiany liczby ropni uzyskany podczas I okresu badania (analiza pierwotna; 16 tyg.) został utrzymany podczas dłuższego, tj. 52-tygodniowego okresu leczenia.

Zmiana liczby sączących się przetok

Autorzy badań *SUNSHINE/SUNRISE* analizowali procentową zmianę w liczbie sączących się przetok podczas 52 tygodniowego okresu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Wykres 58. Procentowa zmiana liczby sączących się przetok względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE/SUNRISE* [32]

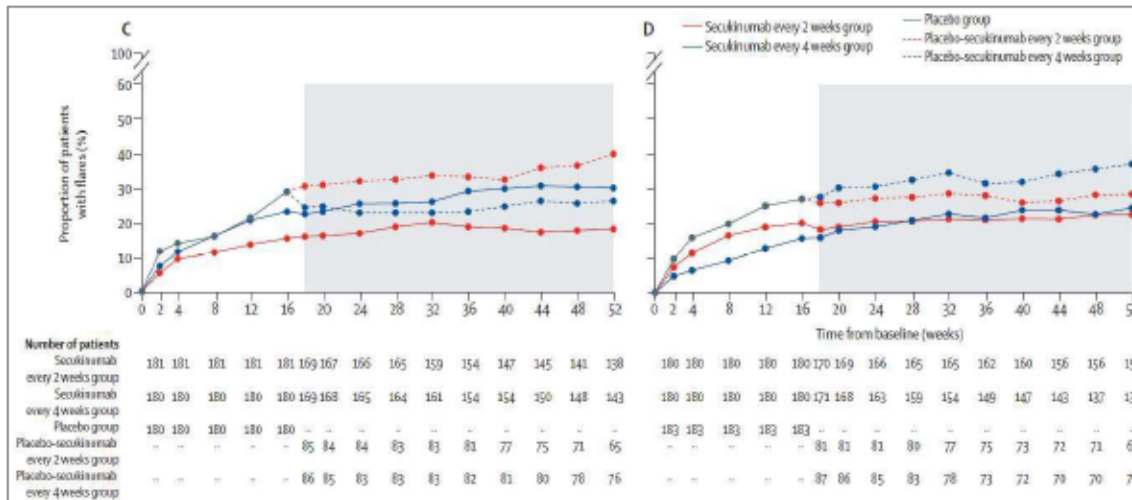


Przeprowadzona przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* analiza *post hoc* wykazała iż, korzystny efekt terapeutyczny związany z procentową redukcją liczby sączących się przetok wśród pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas dłuższego okresu leczenia (52.tyg.), względem wyników uzyskanych w ramach analizy pierwotnej (16 tygodni leczenia) został potwierdzony.

Zaostrzenia choroby

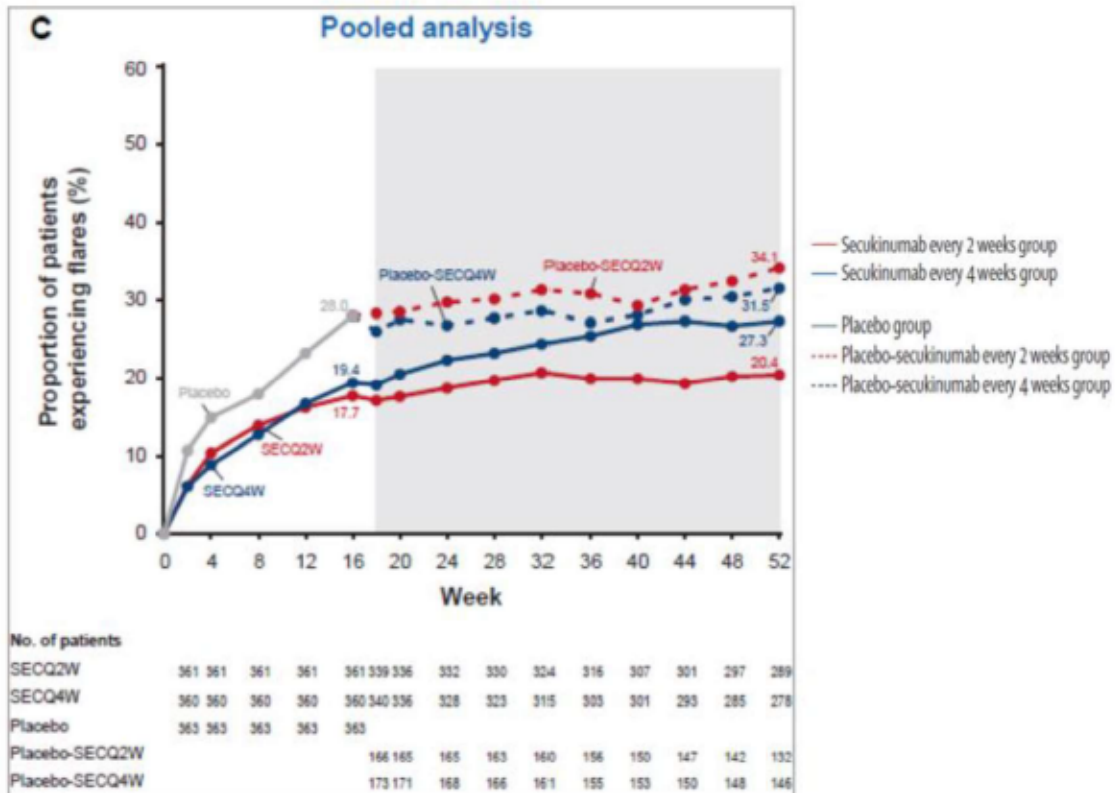
Dane dotyczące częstości występowania zaostrzeń choroby podczas 52 tyg. okresu leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 59. Zaostrzenia choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE (C)/SUNRISE (D)* [32]



Zagregowane wyniki obu badań (*SUNSHINE* i *SUNRISE*) uwzględnione w publikacji *Kimball 2023* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 60. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano zaostrzenia choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEK podczas 52 tyg. leczenia; *SUNSHINE/SUNRISE* [32]

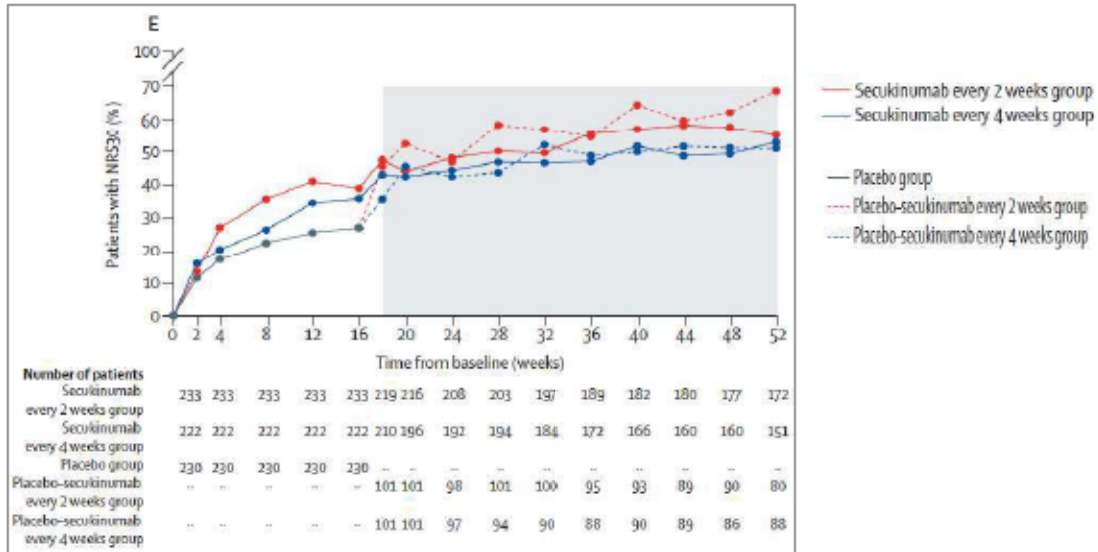


Przeprowadzona przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE* analiza *post hoc* wykazała iż, korzystny efekt terapeutyczny z zastosowaniem sekukinumabu w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w+SOC) lub co 2 tygodnie (SECq2w+SOC) względem placebo+SOC podczas 16 tyg. okresu leczenia został podtrzymany w 52 tygodniu leczenia.

Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 61. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano redukcję nasilenia bólu skóry wg NRS 30 w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE (E) [32]

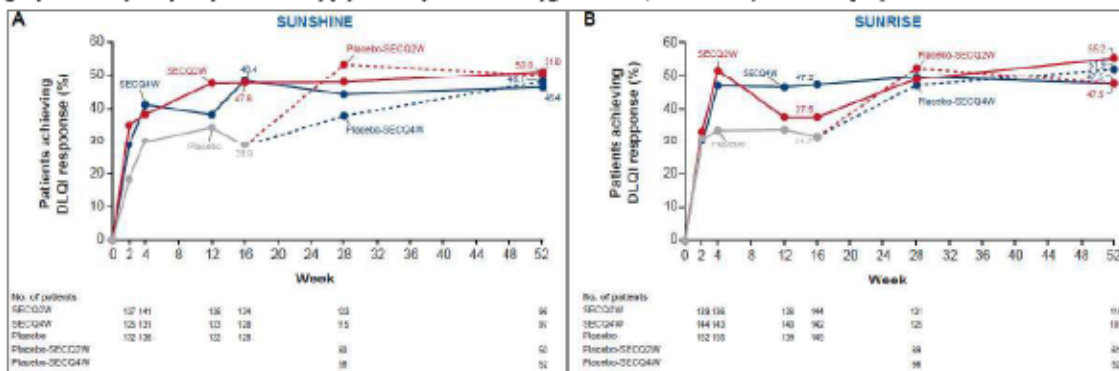


Przeprowadzona przez autorów badań SUNSHINE/SUNRISE analiza *post hoc* wykazała, iż korzystny efekt terapeutyczny w postaci redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS30 związany z zastosowaniem sekukinumabu w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w+SOC) lub co 2 tygodnie (SECq2w+SOC) podczas 16 tyg. okresu leczenia został podtrzymany w 52 tygodniu leczenia. Bez względu na zastosowane dawkowanie sekukinumabu (SECq4w i SECq2w) obserwowano korzystny wpływ leczenia na redukcję bólu wg NRS30, natomiast po 52 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których obserwowano wystąpienie ocenianego punktu końcowego był zbliżony. W grupach pacjentów, u których podczas I okresu badania (16 tyg.) stosowano placebo+SOC, a następnie leczenie SEC+SOC (PL→SECq4w+SOC lub →SECq2w+SOC) korzystniejsze efekty terapii obserwowano w grupie leczonej PL→SECq2w względem PL→SECq4w.

Poprawa jakości życia wg DLQI

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Wykres 62. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia wg DLQI w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]



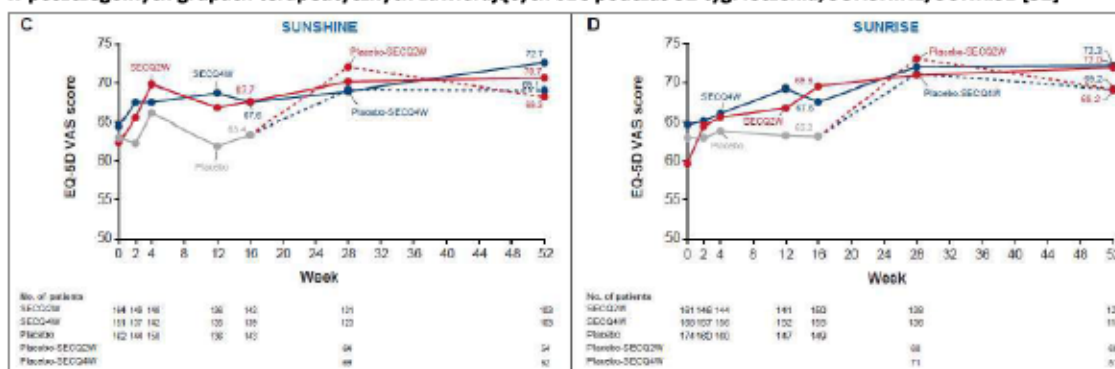
Zastosowanie terapii zawierającej sekukinumab, zarówno w schemacie stosowanym co 4, jak również co 2 tygodnie (SECq4w+SOC lub SECq2w+SOC) wskazuje na korzystny wpływ leczenia na poprawę jakości życia pacjentów w skali DLQI (zdefiniowaną jako ≥ 5 punktowa redukcja w skali względem wartości wyjściowej).

Bez względu na schemat dawkowania SEC, odsetek pacjentów, u których obserwowano poprawę jakości życia wg DLQI po 16 tygodni leczenia wynosi 48% (analiza pierwotna). Analiza danych w dłuższym okresie terapii wynoszącym 52 tygodnie wskazuje na podtrzymanie korzystnego efektu leczenia uzyskanego w ramach analizy pierwotnej (16 tygodni leczenia).

Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)

Dane dotyczące jakości życia wg EQ-5D-3L(VAS) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 63. Metaanaliza średniej punktowej zmiany w zakresie jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]



Korzystny wpływ terapii zawierającej sekukinumab, bez względu na schemat dawkowania SEC, tj. co 4 lub co 2 tygodnie potwierdzony podczas I okresu badania trwającego 16 tygodni (analiza pierwotna) został podtrzymany podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Zastosowanie sekukinumabu w dawce 300 mg w przypadku obu schematów dawkowania, tj. co 4 lub co 2 tygodnie (SECq4w i SECq2w) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Skuteczność terapii wykazana podczas 16 tygodni leczenia (I okres badania) została podtrzymana w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji.

10.4.2. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa w publikacji *Kimball 2023* przedstawione zostały z uwzględnieniem liczby oraz odsetek pacjentów leczonych SEC co 4 lub co 2 tygodnie podczas całego 52-tygodniowego okresu terapii:

- SECq4w: dane dla 180 pacjentów w badaniu *SUNSHINE* i 180 pacjentów w badaniu *SUNRISE*;
- SECq2w: dane dla 181 pacjentów w badaniu *SUNSHINE* i 180 pacjentów w badaniu *SUNRISE*

Dodatkowo, autorzy publikacji przedstawili również dane dla wszystkich pacjentów którzy stosowali sekukinumab w schemacie co 4 lub co 2 tygodnie podczas całego okresu obserwacji, tj:

- SECq4w + PL→SECq4w (ang. *any SECq4w*): dane dla 267 pacjentów w badaniu *SUNSHINE* i 266 osób w badaniu *SUNRISE*
- SECq2w + PL→SECq2w (ang. *any SECq2w*): dane dla 266 pacjentów w badaniu *SUNSHINE* i 261osób w badaniu *SUNRISE*

Biorąc pod uwagę metodologię badań *SUNSHINE* oraz *SUNRISE* oraz fakt, iż w przypadku dłuższego okresu obserwacji nie przedstawiono danych dla ramienia stanowiącego w analizie właściwy komparator dla sekukinumabu+SOC, tj. placebo+SOC, odstąpiono od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych.

Niemniej jednak zdecydowano się na porównanie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kluczowych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji,

wśród pacjentów leczonych SEC co 4 lub co 2 tygodnie, względem danych dla tych samych ramion terapeutycznych uzyskanych podczas krótszego, tj. 16 tygodniowego okresu leczenia.

Zestawienia liczb oraz odsetek pacjentów leczonych sekukinumabem co 4 lub 2 tygodnie podczas krótszego oraz dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania SECq4w+SOC lub SECq2w+SOC podczas 16 i 52 tyg. tygodniowego okresu obserwacji (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja I	N	Okres obserwacji, n (%)	
				16 tyg.	52 tyg.
Zgony	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0 (0)
	SUNRISE		180	0 (0)	1 (0,6)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	0 (0)	0 (0)
	SUNRISE		180	0 (0)	0 (0)
Ciężkie zdarzenia nieprowadzące do zgonu	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	3 (2)	9 (5)
	SUNRISE		180	6 (3)	14 (7,8)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	3 (2)	13 (7,2)
	SUNRISE		180	6 (3)	19 (10,6)
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	1 (1)	5 (2,8)
	SUNRISE		180	4 (2)	9 (5,0)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	5 (3)	10 (5,5)
	SUNRISE		180	1 (1)	7 (3,9)
Zdarzenia niepożądane ogółem	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	118 (66)	154 (85,6)
	SUNRISE		180	114 (63)	153 (85,0)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	122 (67)	154 (85,1)
	SUNRISE		180	113 (63)	147 (81,7)
Infekcje grzybicze (HLGT) [^]	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	1 (1)	15 (8,3)
	SUNRISE		180	13 (7)	18 (10,0)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	12 (7)	28 (15,5)
	SUNRISE		180	7 (4)	22 (12,2)
Choroba zapalna jelit	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0 (0)
	SUNRISE		180	1 (1)	1 (0,6)
	SUNSHINE	SECq2w+SOC	181	0 (0)	0 (0)
	SUNRISE		180	1 (1)	1 (0,6)

HLGT – high level grup term

U jednego pacjenta w grupie leczonej SEC q4w+SOC podczas dłuższego okresu leczenia odnotowano wystąpienie zgonu, niemniej jednak niniejszy zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem. Dotyczył on bowiem pacjenta ze zwężeniem zastawki aortalnej, u którego w 219 dniu terapii wystąpił zawał serca zakończony zgonem.

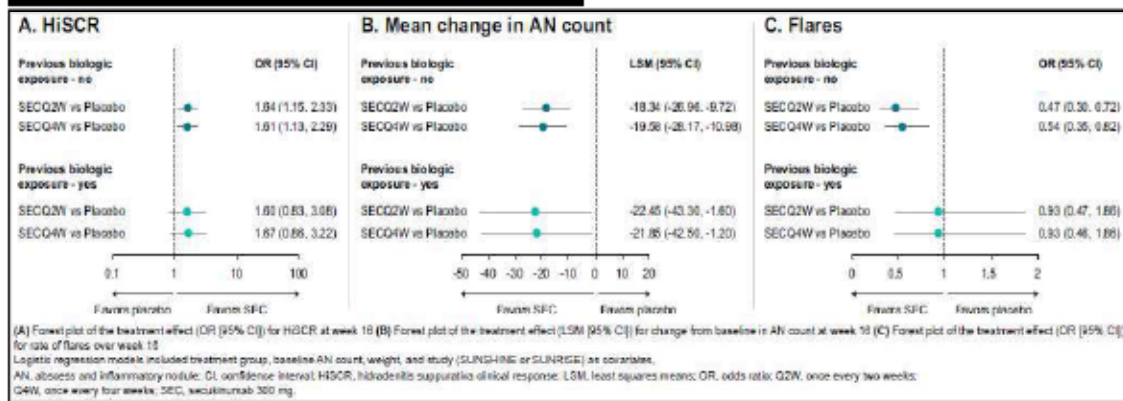
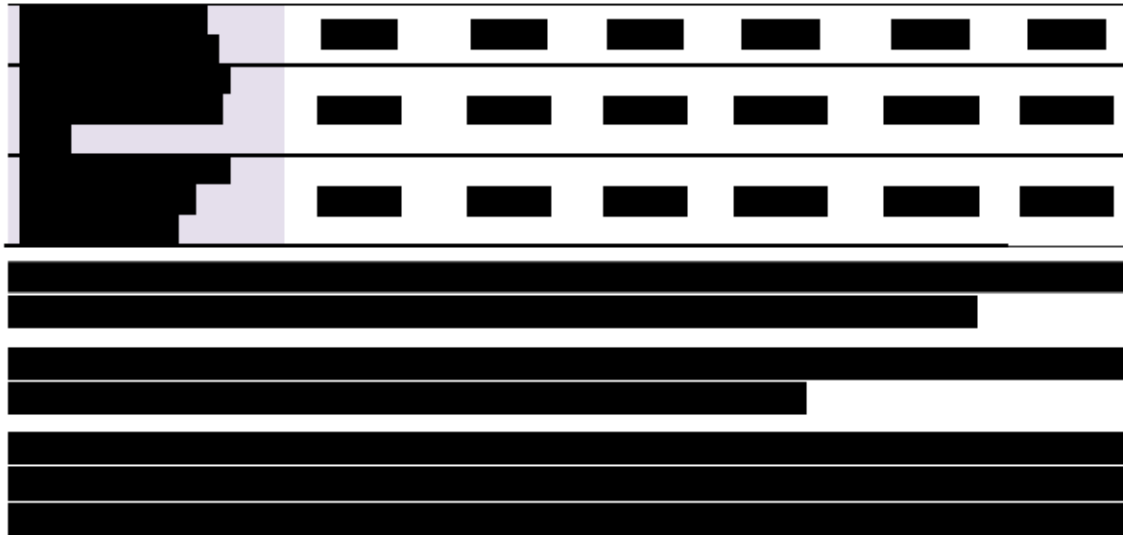
Bez względu na zastosowany schemat dawkowania SEC (q4w lub q2w) oraz długość okresu leczenia, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu była niska i wynosiła 2 - 3% podczas krótszego oraz 5% - 10,6% podczas dłuższego okresu terapii. Odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były niskie oraz porównywalne w przypadku obu schematów dawkowania, bez względu na długość okresu terapii.

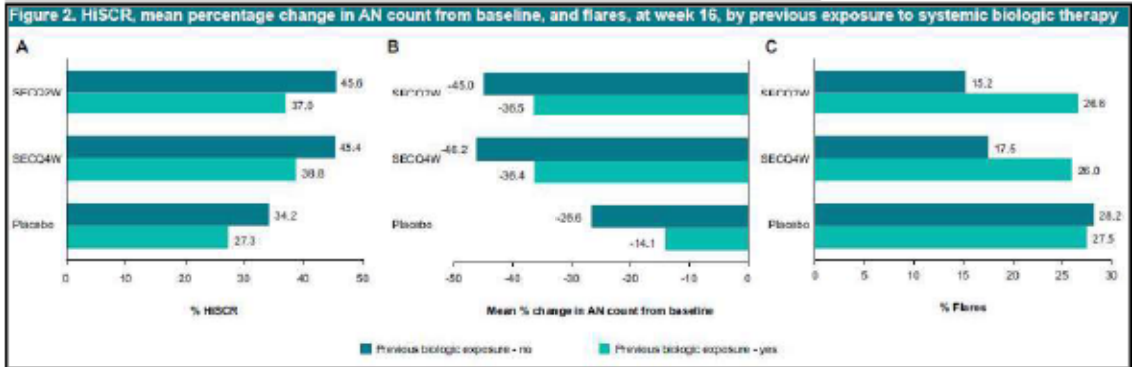
Podczas dłuższego okresu leczenia obserwowano wyższą względem krótszego okresu leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, niemniej jednak częstość występowania niniejszego punktu końcowego wśród osób leczonych SECq4w, jak również SECq2w była zbliżona.

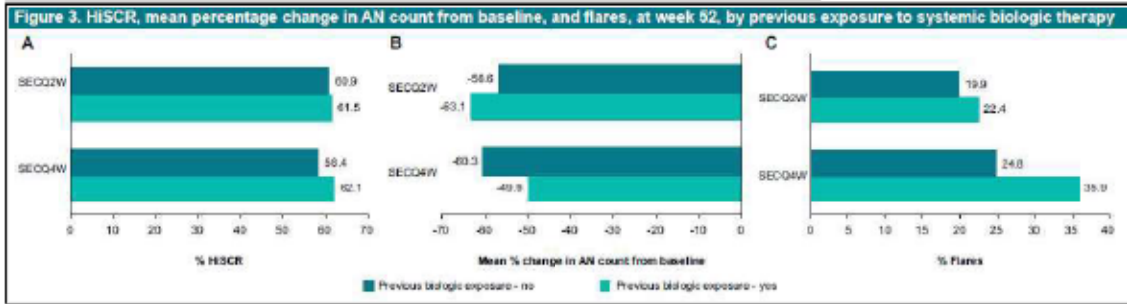
Autorzy publikacji *Kimball 2023* zwracają uwagę na fakt, iż znany jest związek stosowanego leczenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń grzybiczych (w tym kandydozy) oraz choroby zapalnej jelit, podkreślając konieczność monitorowania pacjentów pod tym kątem.

Niemniej jednak, jedynie 3 przypadki nieswoistej choroby jelit zostały zdiagnozowane wśród ponad 1000 pacjentów, włączonych do badań podczas 52 tygodniowego okresu leczenia (2 pacjentów w grupie SECq2w i PL→SECq2w oraz jeden przypadek w ramieniu SEC q4w). HS związane jest również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia infekcji grzybiczych, niemniej jednak infekcję grzybiczą obserwowano u jednego pacjenta w grupie SECq4 i u jednego pacjenta w ramieniu SECq2w podczas całego, tj. 52-tyg. okresu terapii.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa sekukinumabu w przypadku obu schematów dawkowania (SECq4w i SECq2w) w dłuższym okresie obserwacji można uznać za porównywalny względem krótszego okresu terapii. Ponadto, podczas dłuższego okresu leczenia nie odnotowano wystąpienia nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaną terapią, względem krótszego, tj. 16 tygodniowego okresu obserwacji.







- Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

Dodatkowo w ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany liczby ropni oraz guzków zapalnych. Ze względu na sposób przedstawienia danych dla ramion SECq4w i SECq2w, analiza statystyczna wyników nie była możliwa do przeprowadzenia. W związku z powyższym wyniki dla punktu końcowego przedstawiono w sposób opisowy.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	SEC q4w +SOC vs SEC q4w+SOC			
						OR (95%CI)*	NNT/NNH (95% CI)*		
							Wynik metaanalizy: p	Ocena heterogeniczności*	
Odpowiedź na leczenie wg HISCR	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	76 (42)	0,83 (0,54; 1,25)	-	0,99 (0,74; 1,33) p=0,967 common effects model	Cochran Q=1,54(df=1) p=0,215 I ² (inconsistency)=34,96%
			SECq2w+SOC	181	85** (47,1)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	84 (46)	1,20 (0,79; 1,82)	-		
			SECq2w+SOC	180	76** (42,0)				
Odpowiedź na leczenie AN 50	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	97** (53,9)	0,97 (0,64; 1,46)	-	1,11 (0,83; 1,49) p=0,475 common effects model	Cochran Q=0,87(df=1) p=0,350 I ² (inconsistency)=0,00%
			SECq2w+SOC	181	99** (54,7)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	105** (58,5)	1,28 (0,84; 1,94)	-		
			SECq2w+SOC	180	94** (51,9)				
Zaostrzenia choroby	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	42 (23)	1,66 (0,98; 2,83)	-	1,10 (0,76; 1,60) p=0,621 common effects model	Cochran Q=4,81(df=1) p=0,028 I ² (inconsistency)=79,21%
			SECq2w+SOC	181	28 (15)				
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	28 (16)	0,71 (0,41; 1,22)	-		
			SECq2w+SOC	180	37 (20)				
Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	222	80 (36)	0,88 (0,60; 1,29) p=0,506	-	-	-
			SECq2w+SOC	233	91 (39)				

	SUNSHINE		SUNRISE	
Poprawa jakości życia wg skali DLQI	SECq4w+SOC	128	62 (48)	1,03 (0,63; 1,67)
	SECq2w+SOC	134	64 (48)	-
	SECq4w+SOC	142	67 (47)	1,24 (0,89; 1,74)
	SECq2w+SOC	144	54 (38)	1,49 (0,93; 2,39)
Cochran Q=1,16(df=1) p=0,282 I ² (inconsistency)=13,46%				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^a Dane dostępne w suplementcie publikacji; SEC – sekukinumab, q4w – dawkowanie co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); q2w – dawkowanie co 2 tygodnie (ang. every 2 weeks); SOC - terapia standardowa (ang. standard of care)

Tabela 22. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	SEC q4w +SOC vs PL+SOC		Ocena heterogeniczności*
					Średnia zmiana LSM (95% CI) ^a	Różnica średnich zmian (95% CI)	
Procentowa zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej (AN)	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	-42,4 (4,0)	-	-
			SECq2w+SOC	181	-48,2 (bd)	-	-
	SUNRISE	-	SECq4w+SOC	180	-45,5 (4,1)	-	-
			SECq2w+SOC	180	-40,0 (bd)	-	-

SEC – sekukinumab, q4w – dawkowanie co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); q2w – dawkowanie co 2 tygodnie (ang. every 2 weeks); SOC - terapia standardowa (ang. standard of care); PL – placebo; AN – liczba ropni i guzków zapalnych (ang. abscess and inflammatory nodule count); bd – brak danych; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean).

Pomiędzy porównywanymi schematami leczenia sekukinumabem (SECq4w vs SECq2w) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych podczas 16 tygodniowego okresu leczenia czyli odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostrzeń choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30 oraz poprawy jakości życia wg DLQI.

Oba schematy dawkowania sekukinumabu stanowią skuteczną opcję leczenia w zakresie redukcji liczby ropni oraz guzków zapalnych w populacji pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

10.6.2. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa dwóch schematów dawkowania sekukinumabu (SECq4w vs SEC q2w) przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. *patients with serious or significant events*) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *serious adverse events by preferred term; SAEs*) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. *any adverse events by preferred term; AEs*);
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *most common adverse events by preferred term*): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *preferred term*), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. *system organ class*);
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events special interest, AESI*) – infekcje grzybicze;
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) - choroba zapalna jelit.

Tabela 23. Bezpieczeństwo dla kluczowych punktów końcowych: SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	SEC q4w+SOC vs SECq2w+SOC*		
						OR (95%CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy; p
Ciężkie lub istotne kliniczne zdarzenia niepożądane (ang. patients with serious or significant events)								
Zgony	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-
			SECq2w+SOC	181	0 (0)	-	-	-
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-	-
			SECq2w+SOC	180	0 (0)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAEs) nie prowadzące do zgonu	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	3 (2)	1,01 (0,20; 5,05)	-	1,00 (0,39; 2,56) p=0,997 <i>common effects model</i>
			SECq2w+SOC	181	3 (2)	-	-	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,996 I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	6 (3)	1,00 (0,32; 3,16)	-	-
			SECq2w+SOC	180	6 (3)	-	-	-
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	1 (1)	0,20 (0,02; 1,70)	-	0,89 (0,05; 17,29) p=0,937 <i>random effects model</i>
			SECq2w+SOC	181	5 (3)	-	-	Cochran Q=3,71(df=1) p=0,054 I ² (inconsistency)=73,08%
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	4 (2)	4,07 (0,45; 36,76)	-	-
			SECq2w+SOC	180	1 (1)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. serious adverse events by preferred term; SAEs)								
Ogółem	SUNSHINE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	3 (1,7)	1,01 (0,20; 5,05)	-	1,00 (0,39; 2,56) p=0,997 <i>common effects model</i>
			SECq2w+SOC	181	3 (1,7)	-	-	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,996 I ² (inconsistency)=0,00%
	SUNRISE	16 tyg.	SECq4w+SOC	180	6 (3,3)	1,00 (0,32; 3,16)	-	-
			SECq2w+SOC	180	6 (3,3)	-	-	-

Najczęstsze SAE, występujące ≥ 2 krotnie w którejkolwiek grupie (Hidradenitis-zaostczenie choroby)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,23)	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,999 I^2 (inconsistency)=0,00%
		SECq2w+SOC	181	1 (1)	0,33 (0,03; 3,21) p=0,341 common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	0,33 (0,01; 8,19)	
		SECq2w+SOC	180	1 (1)		
Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. any adverse events by preferred term) SOC						
Ogółem	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	118 (65,6)	0,92 (0,59; 1,43)	Cochran Q=0,12(df=1) p=0,732 I^2 (inconsistency)=0,00%
		SECq2w+SOC	181	122 (67,4)	0,97 (0,72; 1,32) p=0,855 common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	114 (63,3)	1,02 (0,67; 1,57)	
		SECq2w+SOC	180	113 (62,8)		
Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. most common adverse events by preferred term)						
Ból głowy	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	20 (11)	1,21 (0,61; 2,39)	Cochran Q=0,75(df=1) p=0,388 I^2 (inconsistency)=0,00%
		SECq2w+SOC	181	17 (9)	0,97 (0,60; 1,57) p=0,913 common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	17 (9)	0,79 (0,40; 1,550)	
		SECq2w+SOC	180	21 (12)		
Zapalenie nosogardzieli	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	16 (9)	0,79 (0,39; 1,57)	Cochran Q=0,07(df=1) p=0,793 I^2 (inconsistency)=0,00%
		SECq2w+SOC	181	20 (11)	0,74 (0,43; 1,28) p=0,278 common effects model	
	SUNRISE	SECq4w+SOC	180	9 (5)	0,68 (0,28; 1,62)	
		SECq2w+SOC	180	13 (7)		
Hidradenitis (zaostczenie choroby)	SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	5 (3)	0,44 (0,15; 1,30)	Cochran Q=1,67(df=1) p=0,196 I^2 (inconsistency)=40,22%
		SECq2w+SOC	181	11 (6)		

SUNRISE	SECq4w+SOC	180	11 (6)	1,11 (0,46; 2,67)	-
	SECq2w+SOC	180	10 (6)		
Zdarzenia niepożądane szczególne zainteresowania (ang. adverse events special interest, AESIs)					
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	1 (1)	0,08 (0,01; 0,61)	7 (10; 44)
	SECq2w+SOC	181	12 (7)		
SUNRISE	SECq4w+SOC	180	13 (7)	1,92 (0,75; 4,94)	-
	SECq2w+SOC	180	7 (4)		
Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)					
SUNSHINE	SECq4w+SOC	180	0 (0)	-	-
	SECq2w+SOC	181	0 (0)		
SUNRISE	SECq4w+SOC	180	1 (1)	1,00 (0,06; 16,05)	-
	SECq2w+SOC	180	1 (1)		

Cochran Q=8,59(df=1) p=0,003
I²(inconsistency)=88,36%

0,44 (0,02; 11,88)

p=0,625

random effects model

SEC q4w – sekukinumab stosowany w schemacie co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); SEC q2w – sekukinumab stosowany w schemacie co 2 tygodnie (ang. every 2 weeks); SOC – terapia standardowa (ang. standard of care); * infekcje grzybicze obejmują: grzybicę sromu i pochwy, kandydozę jamy ustnej, skóry, języka, stóp, ciała, grzybicze zakażenia narządów płciowych, zakażenia Candida, grzybicze zakażenia ucha, łupież psoty, grzybica skóry, grzybica podłodzi i kandydoza zółdzi i napletka ; † Odnutowano jeden przypadek choroby zapalnej jelit oraz jeden przypadek wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; †HLGT – high level group term

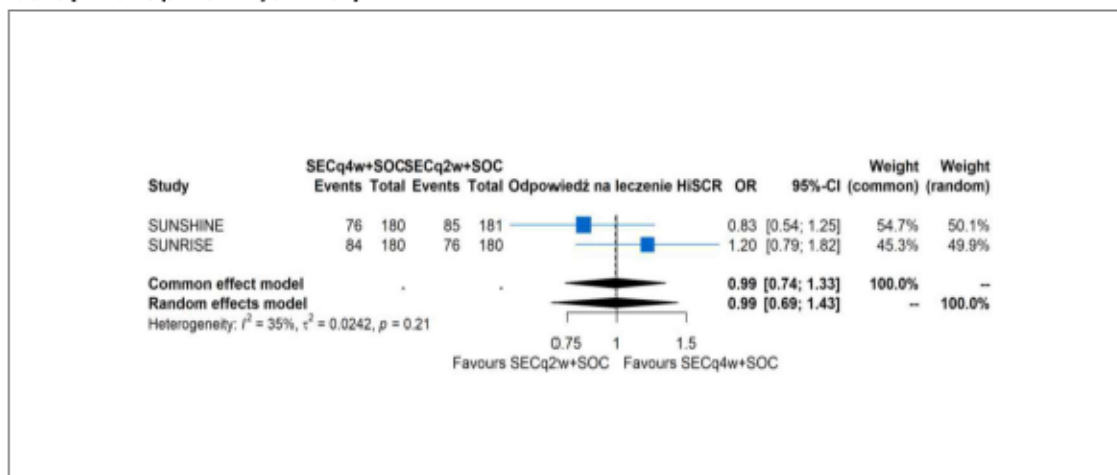
Pomiędzy analizowanymi schematami dawkowania sekukinumabu (SECq4w vs SECq2w) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania wybranych, kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego zdarzeń niepożądanych takich jak:

- Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. *patients with serious or significant events*) obejmujące: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *serious adverse events by preferred term; SAEs*) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. *any adverse events by preferred term; AEs*);
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *most common adverse events by preferred term*): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrenie choroby);
- Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. *preferred term*), występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. *system organ class*);
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events special interest, AESI*) – infekcje grzybicze;
- Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) - choroba zapalna jelit.

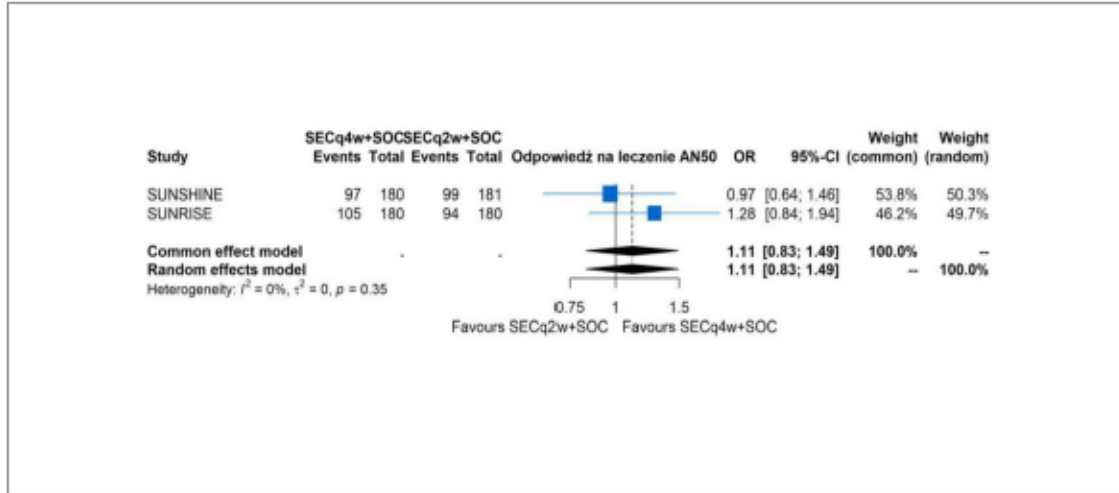
10.6.3. Wykresy typu forest plot SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC

Skuteczność kliniczna

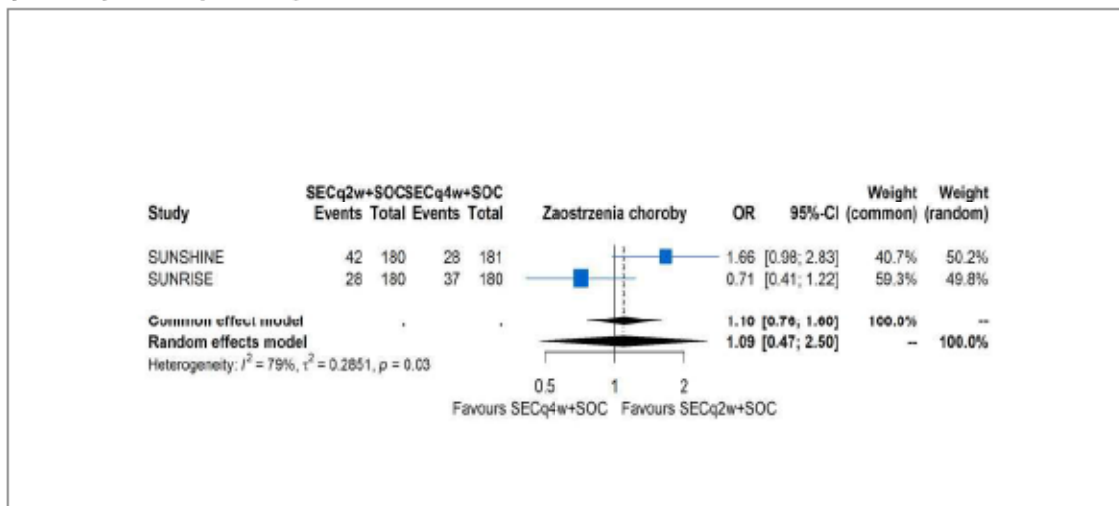
Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



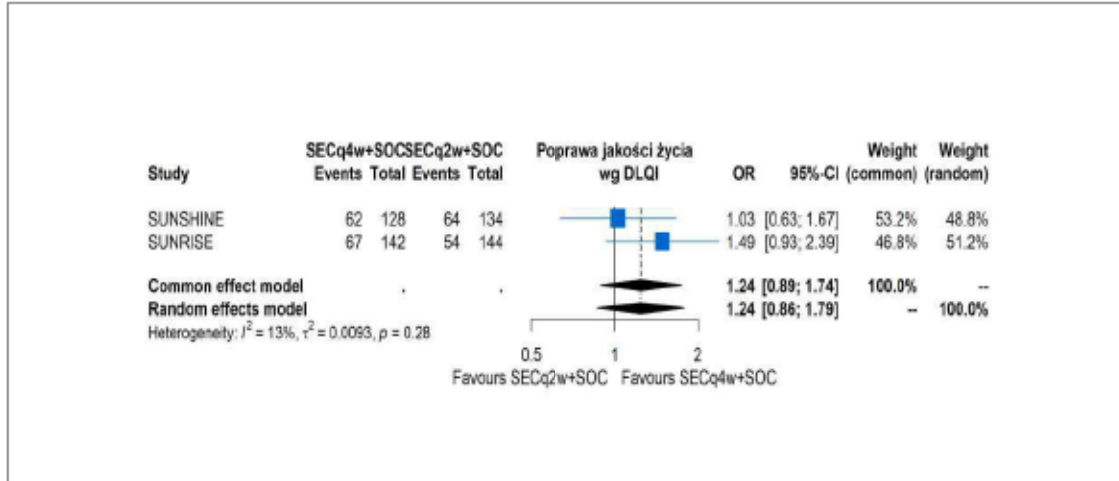
Wykres 68. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie AN50 w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



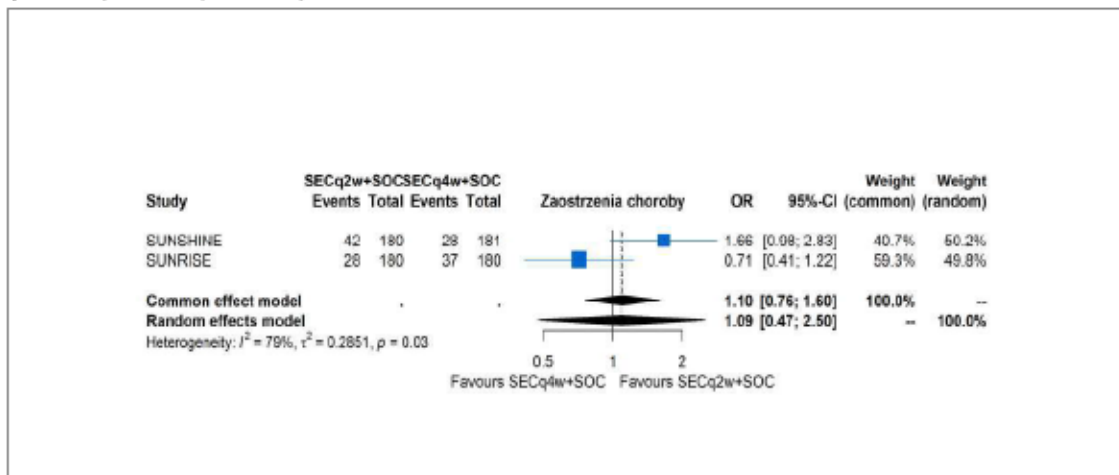
Wykres 69. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



Wykres 70. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy jakości życia wg DLQI w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)

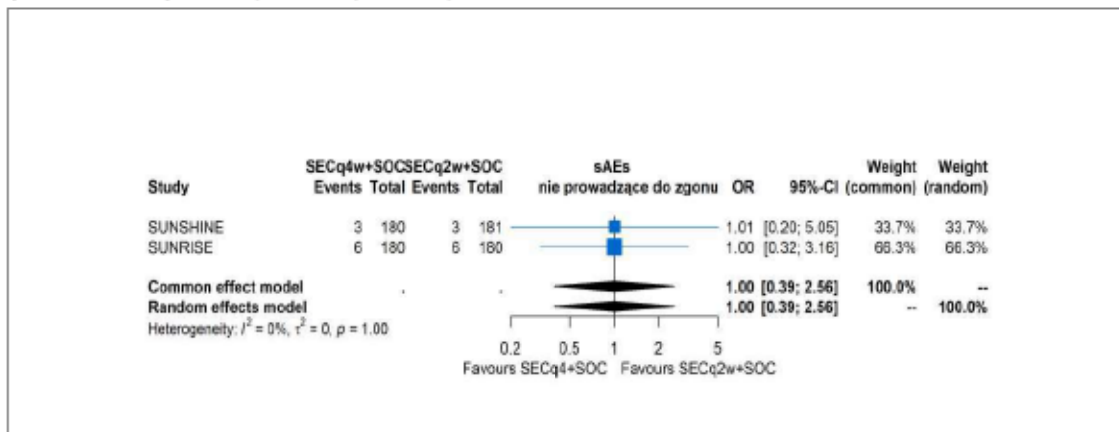


Wykres 71. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)

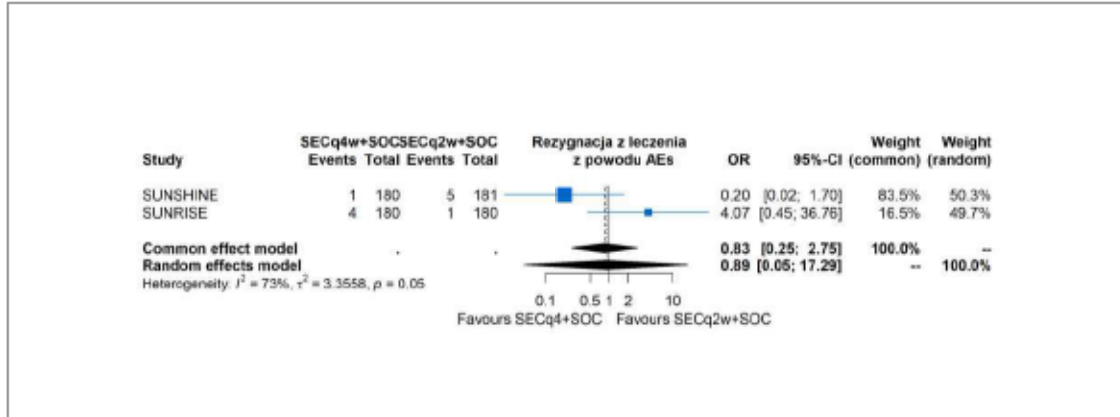


Bezpieczeństwo

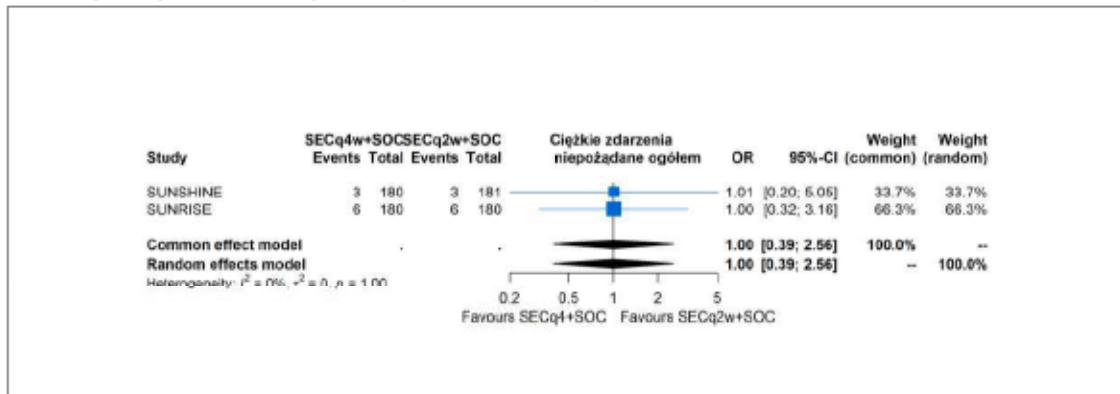
Wykres 72. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



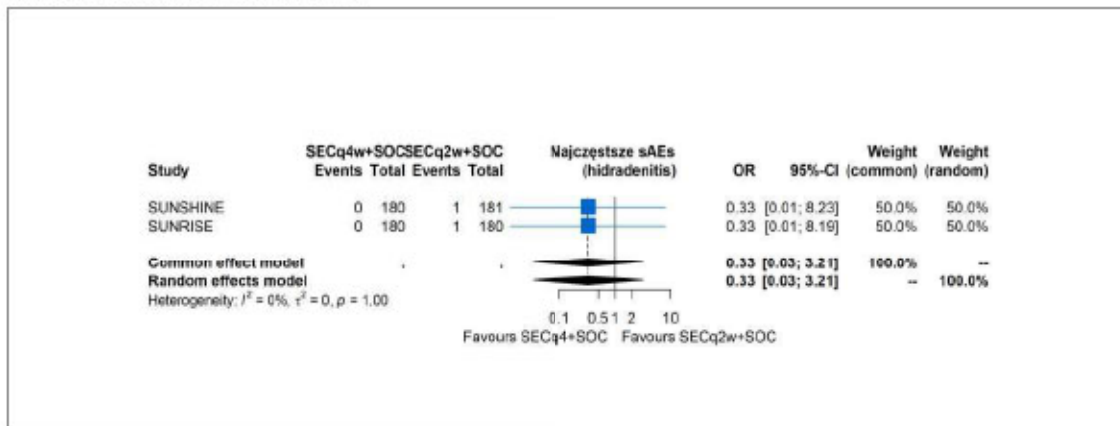
Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tygodniu obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



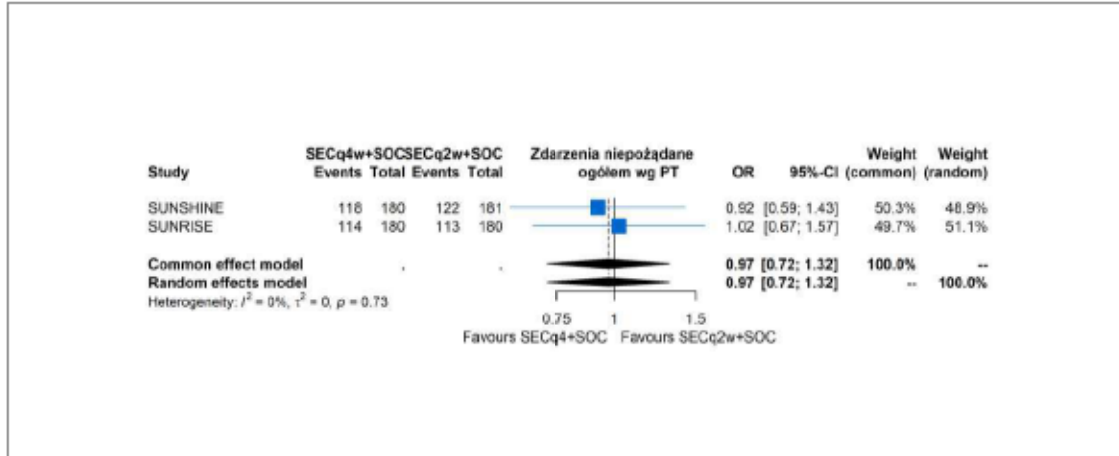
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tygodniu obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



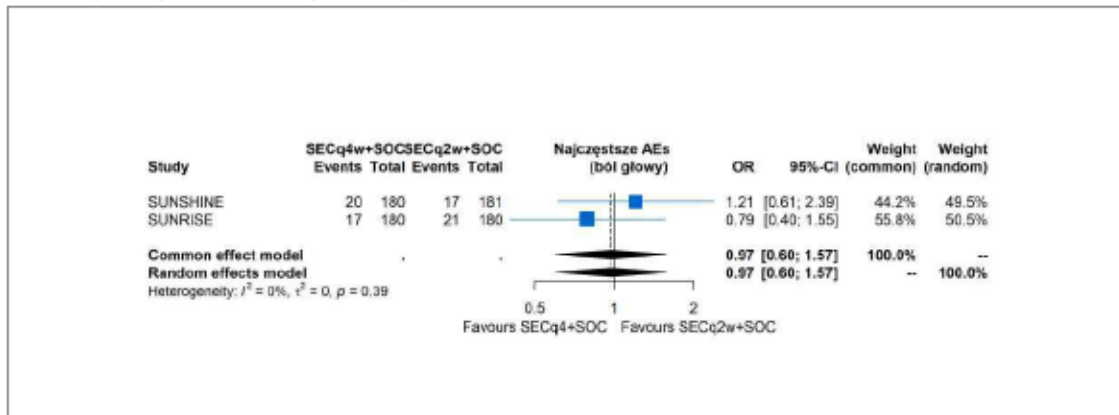
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych sAEs (hidradenitis) w 16. tygodniu obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



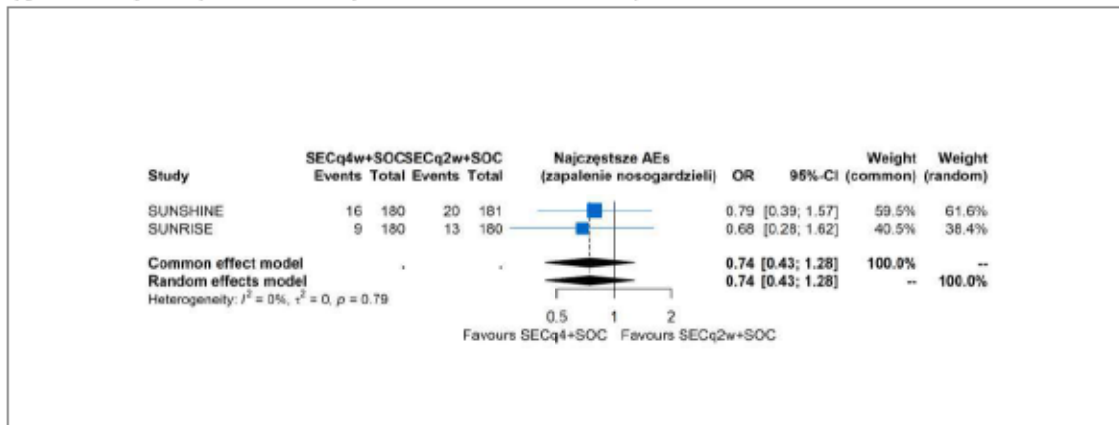
Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



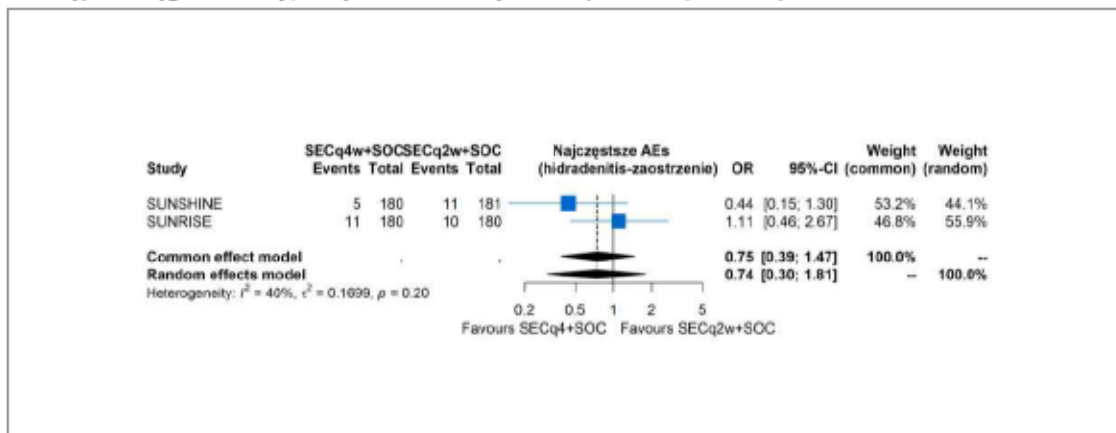
Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (ból głowy) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



Wykres 78. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zapalenie nosogardzieli) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



Wykres 79. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (hidradenitis - zaostrenie choroby) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)



10.7. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

10.7.1. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
<input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z <i>przypisania do interwencji</i> (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z <i>przestrzegania zaleceń dot. interwencji</i> (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

10.7.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg (RoB2)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: Odpowiedź na leczenie wg HiSCR (SUNSHINE/SUNRISE)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: <i>SUNSHINE i SUNRISE</i> <input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SEC q4w+SOC
Komparator	PL+SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Odpowiedź na leczenie wg HiSCR
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	OR=1,64 (95% CI: 1,21; 2,21)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	
<input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań	

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem, badaczem	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND

Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCL	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	PFS oceniała niezależna komisja oceniająca, która była zaślepiena.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie wg HISCR	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		niskie

10.7.3. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 24. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 25. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Fernandez- Crhuet 2023)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

Tabela 26. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Reguai 2020)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

Tabela 27. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Ribero 2021)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

Tabela 28. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Prussick 2018)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

Tabela 29. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Casseres 2020)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

Tabela 30. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Ramos 2022)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Liczba punktów
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0

11. PIŚMIENNICTWO

11.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
 2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
 3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
 4. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. [20210318_RoB_2_crisheet_cluster_trial.pdf](https://www.cochrane.org/20210318-RoB-2-crisheet-cluster-trial.pdf) - Dysk Google
-
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
 7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
 8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
 9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
 10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
 11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
 12. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx[®], https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf
 13. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)”.
 14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 10.05.2022 r.
 15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 16. Ingram JR, et al., Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019 May; 180(5): 1009–1017.
 17. Alikhan A et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, Evaluation, and the use of Complementary and Procedural Management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81(1): 76–90.
 18. Alikhan A et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, Intralesional, and Systemic medical Management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81(1): 91–101.
 19. Zouboulis CC et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan; 33(1): 19–31.
 20. Gulliver W et al., Hidradenitis Suppurativa: A Novel Model of Care and an Integrative Strategy to Adopt an Orphan Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018 Jan/Feb; 22(1): 71–7.

21. Alavi A et al. Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document. J Cutan Med Surg. 2017 Nov/Dec; 21(6): 513–24.
22. Gulliver W et al., Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep;17(3):343-351.
23. Zouboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr; 29(4): 619–44.
24. Hunger RE, Laffitte E, Läubli S, Mainetti C, Mühlstädt M, Schiller P, et al. Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. Dermatology. 2017; 233(2-3): 113–9.
25. Magalhães RF et al., Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019 Apr; 94(2 Suppl 1): 7–19.
26. Smith et al, Management of hidradenitis suppurativa: an Australasian consensus statement, 2018, <https://dermnetnz.org/topics/hidradenitis-suppurativa-guidelines>;
27. Bertolotti et al., Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology, Br J Dermatol, 2021 May;184(5):963-965. doi: 10.1111/bjd.19710. Epub 2021 Feb 9.
28. Fang et al., Diagnosis and Treatment of Acne Inversa/ Hidradenitis Suppurativa in China: An Expert Consensus Statement (2021 Version, Int J Dermatol Venereol (2021) 4:2, 100-108.
29. Hendricks A et al., A comparison of International management guidelines for Hidradenitis Suppurativa. Dermatology 2021;237:81–96
30. Prof. dr hab. Irena Walecka. Hidradenitis Suppurativa – ABC pacjenta. Webinarium <https://amicusfundacja.org/hidradenitis-suppurativa-hs/>
31. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologiei-lekowych>

11.2. Analiza główna

Badanie *SUNSHINE/SUNRISE* (publikacje pełnotekstowe):

32. Kimball AB et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. The Lancet, February 3, 2023 DOI:10.1016/S0140-6736(23)00022-3.

Badania *SUNSHINE/SUNRISE* (inne źródła danych):

[Redacted text]

35. Rekord w bazie Clinical trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619>
36. Rekord w bazie Clinical trials register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002063-26/DE>
37. Rekord w bazie Clinical trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713632>
38. Rekord w bazie Clinical trials register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002062-39/DE>

[Redacted text]

11.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa/efektywności praktycznej/ skuteczności klinicznej – badania jednoramienne/serie przypadków

40. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
41. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]

42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
43. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
44. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
45. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx[®], materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cosentyx-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
47. <http://www.vigiaccess.org/>
48. EMA (EMA/PRAC/19647/2021). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11-14 January 2021 PRAC meeting, 8 February 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-january-2021-prac-meeting_en.pdf (ostatni dostęp: 05. 04.2023)
49. EMA (EMA/PRAC/250777/2021). PRAC recommendations on signals Adopted at the 3-6 May 2021 PRAC meeting, 31 May 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-may-2021-prac-meeting_en.pdf (ostatni dostęp: 05.04.2023).
50. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-may-2021-prac_pl.pdf
51. Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padiá-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, Jimenez-Gallo D, Segura-Palacios JM, Contreras-Steyls M, Osorio-Gómez GF, Hernández-Rodríguez JC, Sanchez-Diaz M, Cuenca-Barrales C, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Short-Term Effectiveness, Safety, and Potential Predictors of Response of Secukinumab in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa Refractory to Biologic Therapy: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Apr;13(4):1029-1038.
52. Ribero, S., Ramondetta, A., Fabbrocini, G., Bettoli, V., Potenza, C., Chiricozzi, A., Licciardello, M., Marzano, A. V., Bianchi, L., Rozzo, G., Fania, L., Marasca, C., Odorici, G., Mambrin, A., Moltrasio, C., Caposiena Caro, R. D., Skroza, N., Quaglino, P., Siliquini, N. and Dapavo, P. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021. 35(7):e441-e442.
53. Reguiai Z, Fougerousse AC, Maccari F, Bécherel PA. Effectiveness of secukinumab in hidradenitis suppurativa: an open study (20 cases). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020
54. Prussick, L.; Rothstein, B.; Joshipura, D.; Saraiya, A.; Turkowski, Y.; Abdat, R.; Alomran, A.; Zancanaro, P.; Kachuk, C.; Dumont, N.; et al. Open-Label, Investigator-Initiated, Single-Site Exploratory Trial Evaluating Secukinumab, an Anti-Interleukin-Monoclonal Antibody, for Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol*. 2019, 181, 609–611.
55. Casseres, R.G.; Prussick, L.; Zancanaro, P.; Rothstein, B.; Joshipura, D.; Saraiya, A.; Turkowski, Y.; Au, S.C.; Alomran, A.; Abdat, R.; et al. Secukinumab in the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results of an Open-Label Trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2020, 82, 1524–1526.
56. Ramos, F. J. M., Garcia-Ruiz, R., Sanchez-Martinez, E. M., Gegundez-Hernandez, H., Corpas, T. D., Garcia, P. P., Roca, F. J. F., Gavila, A. I. Z. and Mateu-Puchades, A. Effectiveness and safety of secukinumab in patients with hidradenitis suppurativa: Our clinical experience. *Experimental Dermatology*. 2021. 30(SUPPL 1):79-80.
57. Glowaczewska, A., Szepietowski, J. C. and Matusiak, L. Severe hidradenitis suppurativa successfully treated with secukinumab. *Dermatologic Therapy*. 2020. 33(6):e13845.
58. Schuch, A., Fischer, T., Boehner, A., Biedermann, T. and Volz, T. Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with the interleukin-17A antibody secukinumab. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018. 98(1):151-152.
59. Thorlacius, L., Theut Riis, P. and Jemec, G. B. E. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab. *Experimental Dermatology*. 2017. 26(Supplement 1):3.
60. Jørgensen AR, Yao Y, Thomsen SF. Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Dermatol Med*. 2018 Apr 16;2018:8685136.
61. Konda, S., Shetty, N., Friedman, B. and Veenstra, J. Delayed drug hypersensitivity reaction to secukinumab in a patient with hidradenitis suppurativa. *BMJ Case Reports*. 2022. 15(5):e249684.
62. Holcomb ZE, Porter ML, Kimball AB. A safety review of biologic therapies for the management of hidradenitis suppurativa and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Oct;20(10):1147-1161.

63. Becherel, P. A., Fougerousse, A. C. and Reguiat, Z. Effectiveness of secukinumab (Anti-IL- 17 Monoclonal Ab) in hidradenitis suppurativa: An open study (17 cases). *Experimental Dermatology*. 2019. 28(Supplement 2):22-23. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

11.4. Badania wyłączone z analizy

Brak wyników

64. Extension Study to Assess Effects of Non-interrupted Versus Interrupted and Long Term Treatment of Two Dose Regimes of Secukinumab in Subjects With Hidradenitis Suppurativa. A Multicenter, Double-blind, Randomized Withdrawal Extension Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Long-term Efficacy, Safety and Tolerability in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2019.
Rekord w bazie ClinicalTrials: (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179175>)

Nieadekwatny typ badania (badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków/serii przypadków)

65. Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padiar-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, Jimenez-Gallo D, Segura-Palacios JM, Contreras-Steysl M, Osorio-Gómez GF, Hernández-Rodríguez JC, Sanchez-Diaz M, Cuenca-Barrales C, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Short-Term Effectiveness, Safety, and Potential Predictors of Response of Secukinumab in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa Refractory to Biologic Therapy: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Apr;13(4):1029-1038.
66. Ribero, S., Ramondetta, A., Fabbrocini, G., Bettoli, V., Potenza, C., Chiricozzi, A., Licciardello, M., Marzano, A. V., Bianchi, L., Rozzo, G., Fania, L., Marasca, C., Odorici, G., Mambri, A., Moltrasio, C., Caposiena Caro, R. D., Skroza, N., Quaglino, P., Siliquini, N. and Dapavo, P. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021. 35(7):e441-e442.
67. Reguiat Z, Fougerousse AC, Maccari F, Bécherel PA. Effectiveness of secukinumab in hidradenitis suppurativa: an open study (20 cases). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020
68. Prussick, L.; Rothstein, B.; Joshipura, D.; Saraiya, A.; Turkowski, Y.; Abdat, R.; Alomran, A.; Zancanaro, P.; Kachuk, C.; Dumont, N.; et al. Open-Label, Investigator-Initiated, Single-Site Exploratory Trial Evaluating Secukinumab, an Anti-Interleukin-Monoclonal Antibody, for Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol*. 2019, 181, 609–611.
69. Casseres, R.G.; Prussick, L.; Zancanaro, P.; Rothstein, B.; Joshipura, D.; Saraiya, A.; Turkowski, Y.; Au, S.C.; Alomran, A.; Abdat, R.; et al. Secukinumab in the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results of an Open-Label Trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2020, 82, 1524–1526.
70. Jørgensen AR, Yao Y, Thomsen SF. Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Dermatol Med*. 2018 Apr 16;2018:8685136. doi: 10.1155/2018/8685136.
71. Ramos, F. J. M., Garcia-Ruiz, R., Sanchez-Martinez, E. M., Gegundez-Hernandez, H., Corpas, T. D., Garcia, P. P., Roca, F. J. F., Gavila, A. I. Z. and Mateu-Puchades, A. Effectiveness and safety of secukinumab in patients with hidradenitis suppurativa: Our clinical experience. *Experimental Dermatology*. 2021. 30(SUPPL 1):79-80.
72. Glowaczewska, A., Szepietowski, J. C. and Matusiak, L. Severe hidradenitis suppurativa successfully treated with secukinumab. *Dermatologic Therapy*. 2020. 33(6):e13845.
73. Schuch, A., Fischer, T., Boehner, A., Biedermann, T. and Volz, T. Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with the interleukin-17A antibody secukinumab. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018. 98(1):151-152.
74. Thorlacius, L., Theut Riis, P. and Jemec, G. B. E. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab. *Experimental Dermatology*. 2017. 26(Supplement 1):3.
75. Konda, S., Shetty, N., Friedman, B. and Veenstra, J. Delayed drug hypersensitivity reaction to secukinumab in a patient with hidradenitis suppurativa. *BMJ Case Reports*. 2022. 15(5):e249684.
76. Becherel, P. A., Fougerousse, A. C. and Reguiat, Z. Effectiveness of secukinumab (Anti-IL- 17 Monoclonal Ab) in hidradenitis suppurativa: An open study (17 cases). *Experimental Dermatology*. 2019. 28(Supplement 2):22-23. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.
77. Giuseppe, P., Nicola, P., Valentina, C., Elena, C., Salvatrice, C., Rosario, G. and Rita, B. M. A case of moderate hidradenitis suppurativa and psoriasis treated with secukinumab. *Annals of Dermatology*. 2018. 30(4):462-464.

78. Gutierrez, E., Issa, N. and Resnik, B. Novel Regimen of IL-17A Inhibitor Secukinumab for the Remission of Severe Hidradenitis Suppurativa: Case Report. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2022. 21(12):1358-1360.
79. Thorlacius, L., Theut Riis, P. and Jemec, G. B. E. Hidradenitis suppurativa treated with secukinumab. *British Journal of Dermatology*. 2018. 179(1):e62.

Opracowanie wtórne

80. Gupta, A. K., Shear, N. H., Piguat, V. and Bamimore, M. A. Efficacy of non-surgical monotherapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review and network meta-analyses of randomized trials. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022. 33(4):2149-2160.
81. Kashetsky, N., Mufti, A., Alabdulrazzaq, S., Lytvyn, Y., Sachdeva, M., Rahat, A. and Yeung, J. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2022. 26(1):79-86.
82. Lim, S. Y. D. and Oon, H. H. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics: Targets and Therapy*. 2019. 13(53-78).
83. Rivitti-Machado, M. C., Magalhaes, R. F., da Silva, R. S., Duarte, G. V., Bosnich, F. Z. S., Tunalá, R. G. and Forestiero, F. J. Therapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review with a focus on Brazil. *Drugs in Context*. 2022.
84. Tchero, H., Herlin, C., Bekara, F., Fluieraru, S. and Teot, L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019. 85(3):248-257.
85. Aarts, P., Dudink, K., Vossen, A. R. J. V., van Straalen, K. R., Ardon, C. B., Prens, E. P. and van der Zee, H. H. Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*. 2021.
86. Aroonsakul, N., Phinyo, P., Lumkul, L., Jarupanich, N., Szepietowski, J., Chuamanochan, M. and Nochaiwong, S. Pharmacological interventions for hidradenitis suppurativa: a protocol for systematic review and network meta-analysis of randomised trials and non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022. 12(9):e062351.
87. Bauerdorf, F., Kaczmarczyk, R., Zink, A., Florestan, T. and Biedermann, T. Trends and Perspectives for Dermatological Research in Europe: An Abstract Title Analysis of ESDR and IID Congresses 2010-2019. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020. 140(9 Supplement):S197-S200.
88. Cagalj, A. M., Marinovic, B. and Mokos, Z. B. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(7):3753.
89. Chen, S. X., Greif, C., Gibson, R. S., Porter, M. L. and Kimball, A. B. Advances in biologic and small molecule therapies for hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022. 23(8):959-978.
90. Eshwar, V., Kamath, A., Shastry, R., Shenoy, A. K. and Kamath, P. A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. *Pharmaceuticals*. 2022. 15(11):1365.
91. Holcomb ZE, Porter ML, Kimball AB. A safety review of biologic therapies for the management of hidradenitis suppurativa and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Oct;20(10):1147-1161.
92. Martora, F., Megna, M., Battista, T., Potestio, L., Annunziata, M. C., Marasca, C., Villani, A. and Fabbrocini, G. Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Real-Life Experience. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2023. 16(135-148).

Nieadekwatny Cel badania

93. Babino, G., D'Ambra, I., Fulgione, E., Alfano, R., Verolino, P. and Argenziano, G. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa successfully treated with adalimumab. *International Journal of Dermatology*. 2022. 61(2):e79-e80.
94. Schneeweiss, M. C., Kirchgessner, J., Wyss, R., Jin, Y., York, C., Merola, J. F., Mostaghimi, A., Silverberg, J. I., Schneeweiss, S. and Glynn, R. J. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study*. *British Journal of Dermatology*. 2022. 187(5):692-703.
95. Schneeweiss, M. C., Kim, S. C., Schneeweiss, S., Rosmarin, D. and Merola, J. F. Risk of Inflammatory Arthritis after a New Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatology*. 2020. 156(3):342-345.

Język publikacji

96. Villegas-Romero, I., Collantes-Rodriguez, C., Valenzuela-Ubina, S. and Jimenez-Gallo, D. Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Successfully Treated With Secukinumab. *Actas Dermo-Sifilograficas*. 2020. 111(8):696-698.




12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)	19
Tabela 2. Badania dla SEC zidentyfikowane w rejestrach badań nieopublikowanych (data wyszukiwania: 24.03.2023 r.)..	23
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu leczenia (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32].....	39
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu leczenia (SUNSHINE/SUNRISE) – dane ciągłe [32].....	40
Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania SECq4w+SOC vs PL+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) [32].....	44
Tabela 6. Dane dotyczące efektywności praktycznej dla sekukinumabu [51, 52, 53]	57
Tabela 7. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych* oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Cosentyx® do obrotu w oparciu o ChPL [45].....	61
Tabela 8. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx® [46]*	64
Tabela 9. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [47]	65
Tabela 10. Charakterystyka badania obserwacyjnego <i>Fernandez-Crehuet 2023</i> [51].....	67
Tabela 11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [52, 53]	68
Tabela 12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [54, 55]	69
Tabela 13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla sekukinumabu [56, 57, 58, 59, 60, 61].....	70
Tabela 14. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej dla sekukinumabu – badania jednoramienne [54, 55, 63]	73
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w medycznych bazach danych– sekukinumab	81
Tabela 16. Charakterystyka badania <i>SUNSHINE</i>	83
Tabela 17. Charakterystyka badania <i>SUNRISE</i>	90
Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania SECq4w+SOC lub SECq2w+SOC podczas 16 i 52 tyg. tygodniowego okresu obserwacji (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32].....	124
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 21. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32].....	132
Tabela 22. Skuteczność kliniczna dla porównania SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane ciągłe	133
Tabela 23. Bezpieczeństwo dla kluczowych punktów końcowych: SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC podczas 16 tygodniowego okresu badania (SUNSHINE/SUNRISE) – dane dychotomiczne [32]	135
Tabela 24. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	150
Tabela 25. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Fernandez- Crhuet 2023</i>)	150
Tabela 26. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Reguai 2020</i>).....	150
Tabela 27. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Ribero 2021</i>)	151
Tabela 28. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Prussick 2018</i>).....	151
Tabela 29. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Casseres 2020</i>).....	151
Tabela 30. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (<i>Ramos 2022</i>).....	151

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący schematy terapeutyczne zastosowane w badaniu <i>SUNSHINE i SUNRISE</i> [32].....	37
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): sekukinumab (oceniana interwencja: SEC)	82
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>)	97
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie AN50 w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>)	97
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby podczas 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>)	97
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans dla poprawy jakości życia wg DLQI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>)	98
Wykres 7. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w zakresie liczby ropni oraz guzków zapalnych w 16. tyg. obserwacji względem wartości wyjściowej; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>).....	98
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans utraty z badania ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>)	98
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>).....	99
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs), nieprowadzących do zgonu w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/SUNRISE</i>).....	99
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	99
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) wg PT ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	100
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT ogółem w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	100
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (ból głowy) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	100
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (zapalenie nosogardzieli) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	101
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT (hidradenitis) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	101
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u ≥4% pacjentów (ból stawów) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	101
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u ≥4% pacjentów (biegunka) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	102
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u ≥4% pacjentów (zmęczenie) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	102
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg PT, występujących u ≥4% pacjentów (ból pleców) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	102
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans dla zdarzeń niepożądanych (AEs) wg SOC ogółem, w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>).....	103
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans zakażeń i zarażeń pasożytniczych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	103
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	103
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń żołądkowo-jelitowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (<i>SUNSHINE/ SUNRISE</i>)	104

Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu nerwowego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	104
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	104
Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	105
Wykres 28. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	105
Wykres 29. Metaanaliza ilorazu szans zakażeń pasożytniczych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	105
Wykres 30. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń metabolicznych oraz zaburzeń odżywiania wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	106
Wykres 31. Metaanaliza ilorazu szans urazów, zatruc i powikłań po zabiegach wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	106
Wykres 32. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń psychicznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	106
Wykres 33. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń krwi i układu chłonnego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	107
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ocznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	107
Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń układu rozrodczego i piersi wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	107
Wykres 36. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń nerek i układu moczowego wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	108
Wykres 37. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń naczyniowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	108
Wykres 38. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń wątroby i dróg żółciowych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	108
Wykres 39. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń immunologicznych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	109
Wykres 40. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń serca wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	109
Wykres 41. Metaanaliza ilorazu szans zaburzeń ucha i błędnika wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	109
Wykres 42. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych wg SOC w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	110
Wykres 43. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji oraz zakażeń wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	110
Wykres 44. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (HLGT) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	111
Wykres 45. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji grzybiczych (HLGT) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	111
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych (Candida) wg SI w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	111
Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nadwrażliwości wg MedDRA w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	112
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nowotworów złośliwych lub niespecyficznych wg MedDRA w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	112

Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych sromu i pochwy w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE).....	112
Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zakażeń grzybiczych skóry w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC v s PL+SOC (SUNSHINE/SUNRISE).....	113
Wykres 51. Odpowiedź na leczenie wg HiSCR w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE (A)/SUNRISE (B) [32]	115
Wykres 52. Metaanaliza odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tygodni leczenia: SUNSHINE/SUNRISE [32].....	116
Wykres 53. Odpowiedź na leczenie AN50 w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	117
Wykres 54. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE(A)/SUNRISE (B) [32]	117
Wykres 55. Metaanaliza procentowej zmiany liczby ropni i guzków zapalnych (AN) w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia: SUNSHINE/SUNRISE [32]	118
Wykres 56. Procentowa zmiana liczby guzków zapalnych względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	119
Wykres 57. Procentowa zmiana liczby ropni względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	119
Wykres 58. Procentowa zmiana liczby sączących się przetok względem wartości wyjściowej w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	120
Wykres 59. Zaostrzenia choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE (C)/SUNRISE (D) [32]	120
Wykres 60. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano zaostrzenia choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	121
Wykres 61. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano redukcję nasilenia bólu skóry wg NRS 30 w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE (E) [32]	122
Wykres 62. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia wg DLQI w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32]	122
Wykres 63. Metaanaliza średniej punktowej zmiany w zakresie jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) w poszczególnych grupach terapeutycznych zawierających SEC podczas 52 tyg. leczenia; SUNSHINE/SUNRISE [32].....	123
	
	
	
Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	138
Wykres 68. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie AN50 w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	139
Wykres 69. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SEC q2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	139
Wykres 70. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia poprawy jakości życia wg DLQI w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	140
Wykres 71. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zaostrzeń choroby w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SEC q2w+SOC (SUNSHINE/ SUNRISE)	140

Wykres 72. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) w 16. tyg. obserwacji; SEC q4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	140
Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	141
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	141
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych sAEs (hidradenitis) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	141
Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE)	142
Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (ból głowy) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE).....	142
Wykres 78. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zapalenie nosogardzieli) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE).....	142
Wykres 79. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (hidradenitis - zaostrzenie choroby) w 16. tyg. obserwacji; SECq4w+SOC vs SECq2w+SOC (SUNSHINE/SUNRISE).....	143