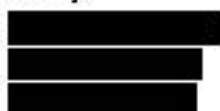




Iksekizumab (Taltz[®]) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2018

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	9
2 Metodyka	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3 Strategia ekstrakcji danych	14
2.4 Ocena jakości informacji	15
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	16
3 Wyniki przeglądu systematycznego	17
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórných	17
3.1.1 Opracowania pierwotne	17
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	19
3.1.3 Opracowania wtórne	20
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	22
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	23
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	25
3.5 Ocena jakości informacji	29
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	30
4 Analiza wyników badań pierwotnych	31
4.1 Populacja pacjentów w nieleczonych wcześniej bLMPCh	31
4.1.1 Skuteczność leczenia	31
4.1.2 Profil bezpieczeństwa	41
4.2 Populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh	46
4.2.1 Skuteczność leczenia	46
4.2.2 Profil bezpieczeństwa	56
4.3 Populacja pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów i tłuszczycą plackowatą skóry	61
4.3.1 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20	62
4.3.2 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50	64
4.3.3 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 70	66
4.4 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa - wyniki z faz przedłużonych	68
4.4.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh	68
4.4.2 Populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh	72
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	75

6	Dyskusja i ograniczenia	78
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	78
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia	81
6.2.1	Ograniczenia analizy	81
6.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	81
6.3	Wyniki innych analiz	82
6.4	Siła dowodów	83
7	Wnioski	85
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	86
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	86
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	88
	Identyfikacja opracowań wtórnych	89
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	91
	Badania pierwotne	91
	Badania efektywności praktycznej	93
	Opracowania wtórne	93
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	94
	Badania pierwotne	94
	Opracowania wtórne	94
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	96
	clinicaltrials.gov	96
	clinicaltrialsregister.eu	96
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	97
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	101
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	103
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	105
Aneks 9.	Podsumowanie metody badań	111
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	114
Aneks 11.	Formularze ekstrakcji danych	116
Aneks 12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	117
Aneks 13.	Wyniki porównań bezpośrednich iksekizumab vs placebo	120
	Populacja pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia bLMPCh	120
	Zmienne binarne	120
	Zmienne ciągłe	122
	Profil bezpieczeństwa	124
	Populacja po wcześniejszym leczeniu bLMPCh przerwanych z powodu nieskuteczności lub nietolerancji	125

Zmienne binarne.....	125
Zmienne ciągłe.....	127
Profil bezpieczeństwa.....	129
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych.....	130
Populacja pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia bLMPCh.....	130
Populacja uprzednio leczona bLMPCh nieskutecznie lub nie tolerująca tej terapii.....	134
Populacja pacjentów ze współwystępowaniem tłuszczowego zapalenia stawów i tłuszczycy plackowatej.....	139
Spis rysunków.....	141
Spis tabel.....	143
Bibliografia.....	146

Wykaz skrótów i akronimów

ACR	American College of Rheumatology
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DAS	Wskaźnik Aktywności Choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i>)
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	European Medicines Agency
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Food and Drug Administration
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IXE	iksekizumab
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZ	łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	Metotrieksat
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB (ESR)	odczyn opadania krwinek czerwonych, odczyn Biernackiego (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	istotność statystyczna
PASI	Psoriasis Area Severity Index
p.c.	powierzchnia ciała
PLC	placebo
PsA	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

■
TNF

■
czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor*)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (produkt leczniczy Taltz®) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), u pacjentów dotychczas nie leczonych bLMPCh oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej oraz metaanalizie.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia, ze względu na dużą heterogeniczność w zakresie ich raportowania, zestawiono wyłącznie ze sobą w postaci tabelarycznej, jednak odstąpiono od analizy ilościowej i porównania pośredniego.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę, odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dwa randomizowane, badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną placebo oceniające terapię iksekizumabem w łuszczycowym zapaleniu stawów u pacjentów dotychczas nie leczonych bLMPCh (SPIRIT-P1) oraz u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh (SPIRIT-P2). Dodatkowo uwzględniono wyniki z przedłużonych faz ww. badań, które opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Ocenę jakości danych wg skali opisowej Cochrane dla badań randomizowanych wykonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, . Badania te określono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędów systematycznego wg klasyfikacji Cochrane.

[Redacted text]

[Redacted text]

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnycych ani badań z zakresu efektywności praktycznej.

Wnioski

[Redacted text]

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych bLMPCh, jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Taltz].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), dotychczas nieleczeni bLMPCh, jak i pacjenci po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.
Interwencja (I)	Iksekizumab (Taltz®) - dawka 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnym (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam, jak w łuszczycy plackowatej, tj. 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnym (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.
Komparator (C)	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none">• [REDACTED]
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź:<ul style="list-style-type: none">◦ ACR20,◦ ACR50,◦ ACR70,◦ HAQ-DI MCID,◦ MDA,◦ LDI-B,◦ LEI,◦ PASI75,◦ PASI90,◦ PASI100,◦ sPGA,◦ NAPS1;• zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości:<ul style="list-style-type: none">◦ DAS28-CRP,◦ HAQ-DI,◦ SF-36 PCS,

	<ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 MCS, ○ LDI-B, ○ LEI, ○ NAPSJ. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane , • poważne zdarzenia niepożądane , • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia , • infekcje , • poważne infekcje , • poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną , • opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego , • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność praktyczną.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 30.10.2018.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), po niepowodzeniu leczenia ksLMPCh (1. linia leczenia bLMPCh) lub bLMPCh (2. i kolejne linie leczenia bLMPCh).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Iксеkizumab 160 mg podawany we wstrzyknięciach podskórnym (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.	Iксеkizumab podawany w innych dawkach niż zaie jestrowana.
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]
Punkty końcowe	Zzakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów osiagających: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, • PASI75, PASI90, PASI100, • całkowite ustąpienie zapalenia ścięgien (ang. <i>enthesitis</i>) według oceny LEI, • minimalną aktywność choroby (MDA), zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem: <ul style="list-style-type: none"> • wyniku oceny jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - komponenta psychiczna (MCS) i fizyczna (PCS), • oceny aktywności choroby mierzonej przy wyko rzystaniu CRP (DAS28 CRP), • wyniku uzyskanego w skali NRS (zmęczenie, świąd), • oceny stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI, oraz inne punktykońcowe istotne z perspektywy terapii ŁZS. Zzakresu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • infekcje • poważne infekcje, 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 	
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną.</p> <p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogłębowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline /PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania bez cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline /PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • retrospektywne, • obserwacyjne, • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków. Prace pogłębowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych¹. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

Ekstrahowano dane wyłącznie dla grup przyjmujących analizowane leki w dawkach zarejestrowanych w danej populacji.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

¹ <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramiennie wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

[REDACTED]

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach.

[REDACTED]

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii iksekizumabem, a [REDACTED] z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Data ostatniego wyszukiwania to 30.10.2018.

W toku przeszukiwań baz danych 1308 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 9 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 5 RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu włączono:

- badania porównujące iksekizumab z placebo:
 - o badanie SPIRIT-P1 (publikacje pełno tekstowe Mease 2017 i Coates 2017 oraz abstrakt konferencyjny Strand 2017);
 - o badanie SPIRIT-P2 (publikacje pełno tekstowe Nash 2017 i Nash 2018).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, w analizie uwzględniono następujące opracowania:

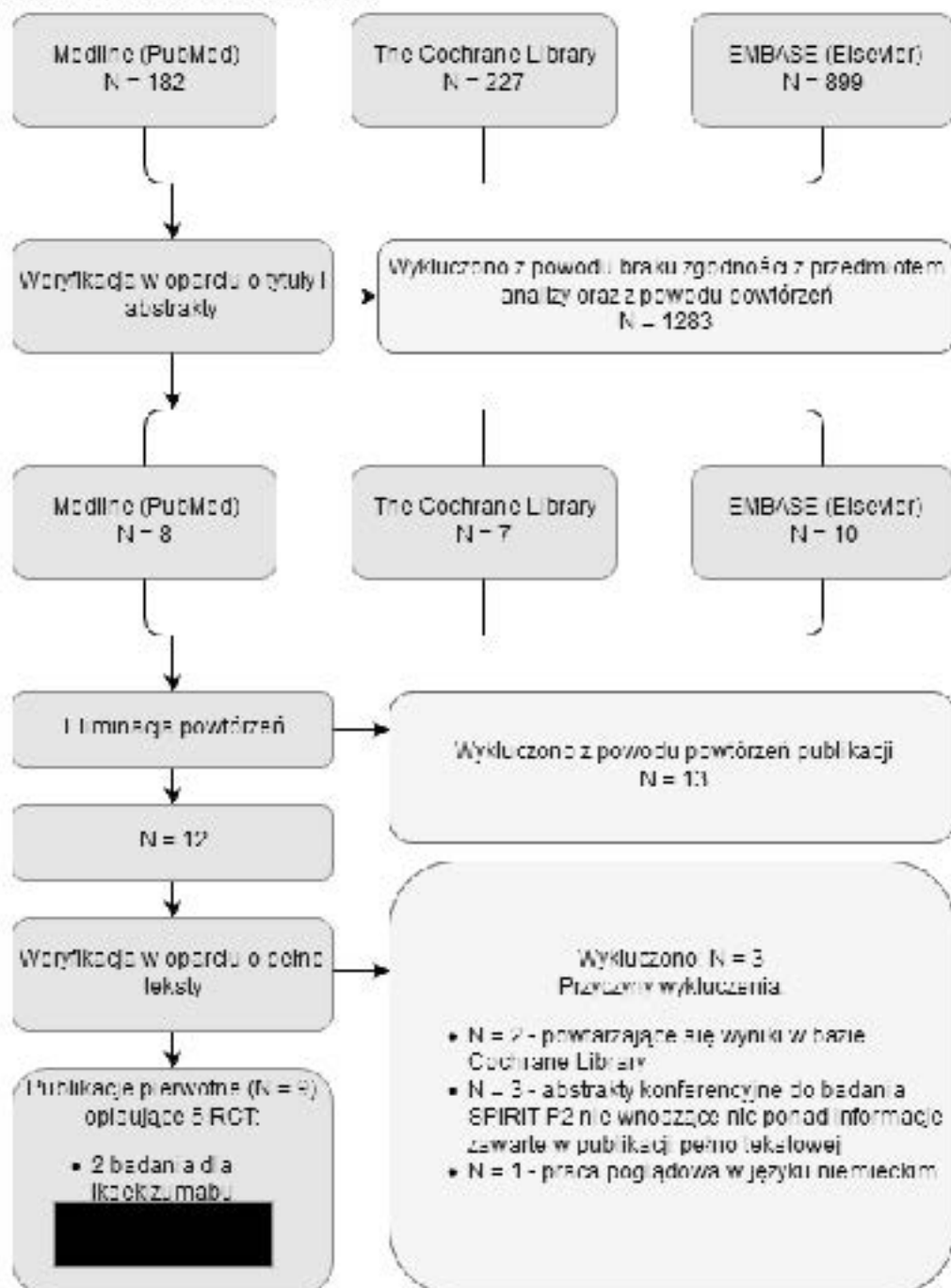
- długoterminowa kontynuacja badania SPIRIT-P1 (2 publikacje pełno tekstowe - Gottlieb 2018 i van der Heijde 2018 i 3 abstrakty konferencyjne - Chandran 2018, Helliwell 2108a, Helliwell 2018b);
- długoterminowa kontynuacja badania SPIRIT-P2 (2 abstrakty konferencyjne - Genovese 2018 i Kavanaugh 2018).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov/> oraz

europejskiej bazy danych, dostępnej na stronie <https://clinicaltrialsregister.eu/> przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

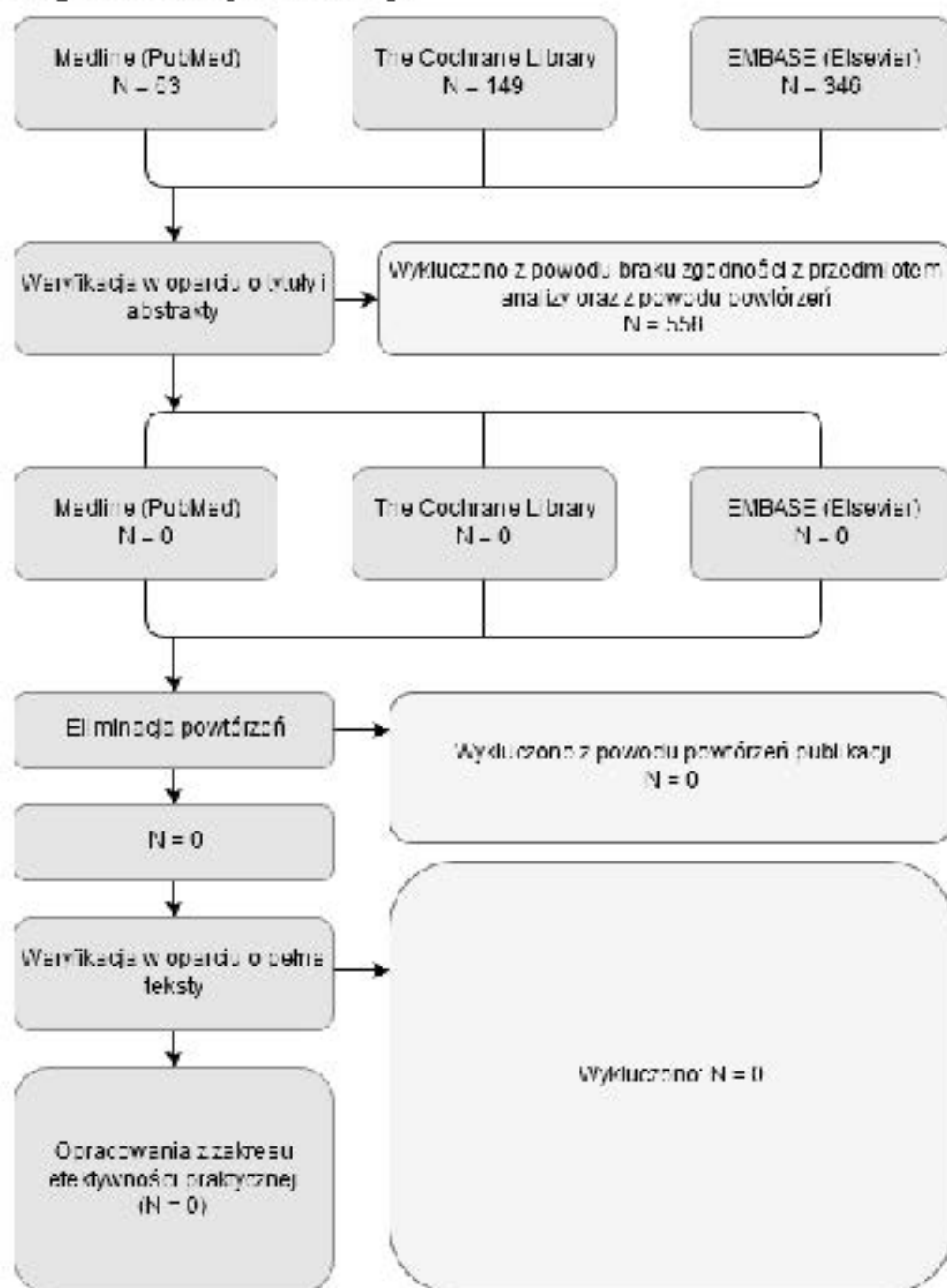
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D. i T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 558 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov/> oraz europejskiej bazy danych, dostępnej na stronie <https://clinicaltrialsregister.eu/> przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 558 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

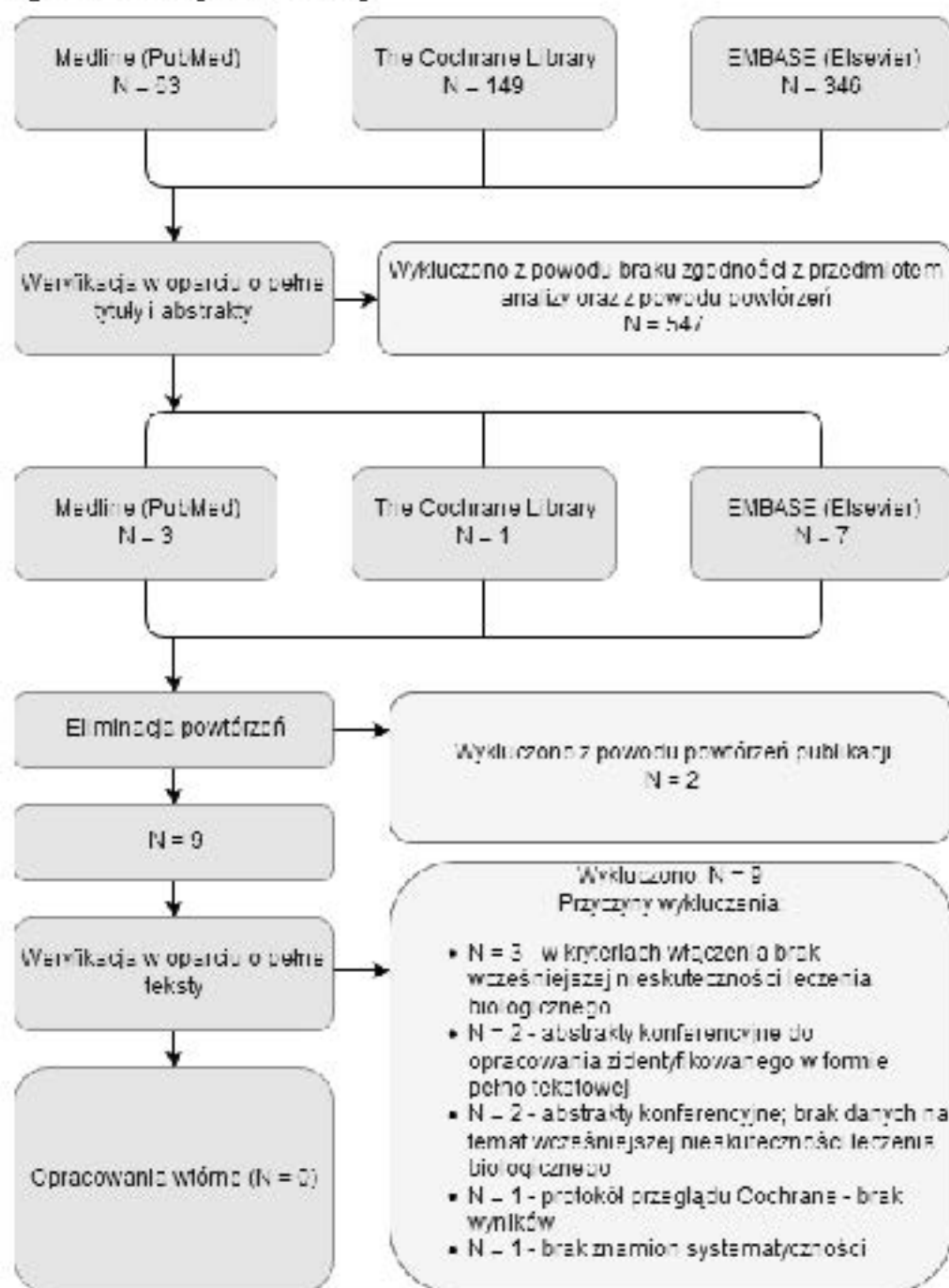
Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy, a następnie po analizie pełnych tekstów odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego,

w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo iksekizumabu w populacji pacjentów z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów i jednocześnie po nieskuteczności uprzedniej terapii ksLMPCh lub bLMPCh.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria. Ten stan rzeczy wynika zapewne z faktu, iż iksekizumab jest relatywnie nowym lekiem, a badania kliniczne nad jego skutecznością i bezpieczeństwem wciąż trwają.

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przejrano również bazę danych Centre for Reviews and Dissemination (posłużono się następującymi słowami kluczowymi: ixekizumab, Taltz, psoriatic arthritis, PsA). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania iksekizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim oraz angielskim. Data ostatniego przeszukiwania: 05.11.2018.

Zidentyfikowano raporty brytyjskich agencji NICE (National Institute for Health and Care Institute, Anglia) i SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja), niemieckiej G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) oraz kanadyjskiej CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) dotyczące oceny iksekizumabu stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Wszystkie raporty datowane są na 2.-3. kwartał 2018 roku.

Dane z raportów w większości są spójne pomiędzy sobą, zarówno w materii metodyki, jak i uzyskanych wyników. Prawie wszystkie agencje uwzględniły dwa badania dla iksekizumabu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, a także przeprowadziły porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) z innymi terapiami stosowanymi w analizowanym wskazaniu. Metaanalizy przeprowadzono w oparciu o dwie odrębne sieci: pacjentów - nieleczonych uprzednio bLMPCh (sieć oparta na badaniu SPIRIT-P1) oraz pacjentów po wcześniejszym leczeniu bLMPCh zakończonym z powodu nieskuteczności lub nietolerancji (sieć oparta na badaniu SPIRIT-P2). Wyjątkiem jest raport niemieckiej agencji Gemeinsamer Bundesausschuss, która w analizie uwzględniła wyłącznie badanie SPIRIT-P1 i przedstawiła bezpośrednie wyniki porównania iksekizumabu z placebo w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh, natomiast przypadku pozostałych populacji wskazano na brak dostatecznych danych, by móc przeprowadzić analizę porównawczą.

We wszystkich zidentyfikowanych raportach stwierdzono, iż iksekizumab stanowi skuteczniejszą niż placebo opcję terapeutyczną w leczeniu ŁZS (niezależnie od analizowanej subpopulacji, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych bLMPCh lub po uprzedniej nieskuteczności/nietolerancji takiego leczenia). Metaanalizy sieciowe wykazały porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu i innych terapii, [REDACTED]

W Tab. 5. podsumowano wyniki zidentyfikowanych raportów HTA.

Tab. 5. Raporty dla iksekizumabu opublikowane na stronach agencji.

Organizacja, rok	Metodyka	Wnioski
NICE 2018	<p>Analizę oparto na dwóch badaniach dla iksekizumabu: SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, które w opinii autorów znajdują przełożenie na ogólną praktykę medyczną w UK.</p> <p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową, w ramach której zaprojektowano dwie sieci: dla pacjentów nieleczonych uprzednio bLMPCh oraz dla pacjentów po uprzednim leczeniu bLMPCh.</p> <p>Iksekizumab porównywano z innymi terapiami, w tym z certolizumabem pegol, sekukinumabem i apremilastem.</p>	<p>Iksekizumab jest bLMPCh, z których kilka jest już rekomendowanych przez NICE w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Do wody z badań klinicznych pokazują, że iksekizumab jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu objawów stawowych i skórnych. W obu badaniach statystycznie istotnie większy odsetek osób przyjmujących iksekizumab odnotowywał zmniejszenie objawów skórnych i stawowych, ocenianych za pomocą kryteriów odpowiedzi łuszczycowego zapalenia stawów (PsARC) i wskaźnika PASI 75 po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów przyjmujących iksekizumab również odnotował poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności w porównaniu z placebo, co oceniono na podstawie oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.</p> <p>Po równaniu pośrednie sugeruje, że iksekizumab prawdopodobnie będzie równie skuteczny w łagodzeniu objawów ŁS, jak sekukinumab, co było zgodne z oczekiwaniami ekspertów klinicznych, ponieważ obie substancje są inhibitorami interleukiny-17A.</p>
SMC 2018	<p>Analizę oparto na dwóch badaniach dla iksekizumabu: SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2. Uwzględniono także fazy przedłużone obu badań.</p> <p>Ponieważ dane porównawcze są ograniczone, wnioskodawca przedstawił wyniki bayesowskich metaanaliz sieciowych złożonych z 16 badań w celu porównania iksekizumabu z innymi bLMPCh u pacjentów z aktywnym ŁS. Pierwsza metaanaliza sieciowa objęła 14 badań w populacji pacjentów nieleczonych bLMPCh, a komparatorami były adalimumab, sekukinumab, golimumab, infliksymab, etanercept, apremilast i certolizumab pegol.</p>	<p>W dwóch badaniach III fazy wykazano wyższość iksekizumabu w porównaniu z placebo w zakresie ustępowania objawów przedmiotowych i podmiotowych łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali bLMPCh i tych z niewystarczającą odpowiedzią lub nie tolerancją bLMPCh.</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Wnioski
	<p>Druga metaanaliza sieciowa objęła dwa badania i porównywała iksekizumab z ustekinumabem w populacji pacjentów leczonych uprzednio bLMPCh. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości w populacji leczonej uprzednio bLMPCh, w tym sekukinumabem (który określono jako najistotniejszy komparator) i certolizumabem pegol.</p>	
G-BA 2018	<p>Analizę oparto na badaniu SPIRIT-P1 w populacji po nieskutecznym leczeniu ksLMPCh. Według autorów brakuje adekwatnych danych porównawczych dla przeprowadzenia analiz w innych populacjach.</p>	<p>W oparciu o dostępne dowody wnioskowano, iż iksekizumab stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu dośrodkowych pacjentów z aktywnym ŁZS, po niepowodzeniu leczenia lub z nietolerancją jednego lub ksLMPCh.</p>
CADTH 2018	<p>Do analizy włączono 5 publikacji opisujących 2 badania pierwotne dla iksekizumabu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.</p> <p>Dodatkowo w analizie uwzględniono porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej - szczegóły metaanalizy sieciowej, w tym wybór komparatorów, zostały ujawnione. Wśród założonych komparatorów, autorzy analizy wymieniają: infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, ustekinumab, sekukinumab, apremilast oraz ksLMPCh, w tym metotreksat.</p>	<p>W dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepią próbą u dorosłych z aktywnym ŁZS, którzy nie byli leczeni bLMPCh (SPIRIT-P1) lub u których przerwano leczenie bLMPCh z powodu niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji (SPIRIT-P2), u pacjentów otrzymujących iksekizumab uzyskano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie ACR20 w 12. i 24. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy). Statystycznie istotne zmiany w porównaniu z placebo odnotowano również w przypadku innych wyników związanych z odpowiedzią kliniczną, takich jak minimalna aktywność choroby (MDA) w 24. tygodniu, co sprzyja leczeniu iksekizumabem. Poprawa sprawności fizycznej mierzona za pomocą HAQ-DI była statystycznie i klinicznie znacząca.</p> <p>Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano zbliżoną skuteczność iksekizumabu w porównaniu z pozostałymi bLMPCh refundowanymi w ŁZS.</p>

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W

Tab. 6. zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla Interferonu-1 i Isalizumab vs placebo			
SPRINT-P1 Źródło 1 rrsowe rta Ei lity	Badanie 3 fazy: prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, z powójnie ślepią próbą, kontrolowane placembo i aktywne (adalimumab) ¹ , równoległe. Intervencja Isalizumab 80 mg Q4W Isalizumab 80 mg Q2W Komparator Placebo Adalimumab 40 mg Q2W Czas obserwacji 24 tygodnie fazy z podwójnie ślepią próbą. Hipoteza Superiority.	Kryteria włączenia - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - pacjenci z rozpoznaniem tZS od ≥ 6 miesięcy spełniający kryteria klasyfikacyjne tZS (CASFAR), - pacjenci z: - zS z 68 bolesnych stawów i zS z 66 obrzękniętych stawów, - z 1 nadżerka stawowe w rękostawach rąk lub stóp zwisanych z tZS albo stężenie białka C-reaktywnego > 6 mg/L; - udokumentowaną łuszczyką skóry (obecną lub w wywiadzie). Kryteria wyłączenia - wywiad w kierunku choroby nowotworowej (innej niż rak skóry niebędący azamiakiem lub rak szyjki macicy in situ, leczonej z powodzeniem bez rewoltów/ważgu ostatnich 5 lat), - niedawne zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami, - pozytywne wyniki testu na WZW typu B, WZW typu C lub obecność wirusa HIV, - wyniki dot. czynności wątroby lub hematologiczne poza ustalonymi normami, - uprzednie leczenie białkami łuszczyki plecakowej lub tZS. Liczba pacjentów N=417 (ITT) Isalizumab Q4W: N=107 Isalizumab Q2W: N=108 Placebo: N=106 Adalimumab: N=101	Rewerso rządowy 0 dsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 (24. t.) Pozostałe - 0 dsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź: - ACR50 - ACR70 - HAQ-DIMCID - LDI-B - LEI - MS1-75 - MS1-90 - MS1-100 - sPGA - NAP51 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: - DAS28-CRP - HAQ-DI - mTSS - SF-36 PCS - LDI-B - LEI - EDA - NAP51 - Bez przeciwnieństwa pi wyrażone jako liczba pacjentów, u których odnotowano: - zdarzenia niepożądane ogółem - poważne zdarzenia niepożądane - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - infekcje - poważne infekcje - poszczególne zdarzenia niepożądane
SPRINT-P2 Źródło 1 rrsowe rta Ei lity	Badanie 3 fazy: randomizowane, międzyrodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepią próbą, równoległe. Intervencja Isalizumab 80 mg Q4W Isalizumab 80 mg Q2W Komparator Placebo	Kryteria włączenia - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - spełniający kryteria klasyfikacyjne tZS (CASFAR) i mający z 3/68 bolesnych stawów i z 3/66 obrzękniętych stawów, - pacjenci: - wcześniej nie skutecznie leżeni 1 lub 2 inhibitorami TNF lub nie tolerujący inhibitorów TNF,	Rewerso rządowy 0 dsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 (w 24. tyg.) Pozostałe - 0 dsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź: - ACR50 - ACR70

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Czas obserwacji 24 tygodnie fazy z podwójnie ślepią próbą.</p> <p>Hipoteza Superiority.</p>	<p>- z aktywnymi zmianami o charakterze łuszczycy psoriasisowej lub udokumentowaną historię łuszczycy psoriasisowej,</p> <p>- być wcześniej leżeni z 1 kSLMPC,</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - wywiad w kierunku: <ul style="list-style-type: none"> - choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat (inne niż nieczerniakowy naskóry skutecznie leczony i z ogólnymi nawrotami w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania), - trwających, przewlekłych lub nawracających infekcji w ostatnim czasie, - obecne wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. <p>liczba pacjentów N=368 (ITT) Iksekizumab Q4W: N=118 Iksekizumab Q2W: N=122 Placebo: N=128</p>	<ul style="list-style-type: none"> - HAQ-DI/MCID - MDA - LDI-B - LEI - PASI-75 - PASI-90 - PASI-100 - sPGA - NAPSI - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> - DAS28-CRP - HAQ-DI - SF-36 PCS - SF-36 MCS - LDI-B - LEI - NAPSI - Bezpieczeństwo terapii wyrażone jako liczba pacjentów, u których odnotowano: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane ogółem - poważne zdarzenia niepożądane - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - infekcje - poważne infekcje
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Bida rie	Metodyla	Pop uaja	Punkty korioawe
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe

[Redacted text]

3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych wykonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 (badania dla iksekizumabu) oraz [Redacted].
 Wszystkie badania określono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg klasyfikacji Cochrane.

[Redacted text]

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Zidentyfikowano dwa badania dotyczące iksekizumabu, różniące się populacją objętą badaniem: badanie SPIRIT-P1 obejmuje pacjentów wcześniej nieleczonych bLMPCh, natomiast do badania SPIRIT-P2 włączano pacjentów po uprzedniej nieskuteczności lub nietolerancji terapii bLMPCh prowadzonej przy użyciu inhibitorów TNF.

Przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorących udział we włączonych badaniach z populacjami określonymi we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Zidentyfikowane badania pokrywają swoim zakresem populacje pacjentów potencjalnie włączanych do leczenia iksekizumabem, tj. pacjentów po uprzednim leczeniu ksLMPCh, ale niestosujących wcześniej bLMPCh oraz pacjentów, których dotychczas leczono bLMPCh, u których nastąpiła konieczność przerwania terapii ze względu na brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych lub ze względu na nietolerancję takiego leczenia.

Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do niniejszej analizy są punktami o istotnym klinicznie znaczeniu w terapii łuszczykowego zapalenia stawów (co znajduje potwierdzenie w wytycznych EULAR, AAD i PTD [APD Taltz]). Punkty końcowe uwzględnione w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania uzasadnionych decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy, nie tylko dla interwencji, ale także dla technologii opcjonalnych, jest odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 - punkt końcowy, który pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza. Wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazły się liczne miary oraz skale odzwierciedlające skuteczność leczenia łuszczykowego zapalenia stawów, w tym miary specyficzne dla tego schorzenia, jak Leeds Enthesitis Index, oraz wynik PASI uznawany za istotny klinicznie. Punkty oceniane w badaniu wynikają jednoznacznie z wytycznych i zaleceń leczenia łuszczykowego zapalenia stawów [APD Taltz].

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna ze wskazaniem, punkty końcowe są adekwatne dla danej jednostki chorobowej i klinicznie istotne pod względem oceny skuteczności terapii, badania włączone do niniejszej analizy cechuje podobieństwo założeń i konstrukcji, relatywna homogeniczność populacji wejściowych pod względem ich charakterystyki, a także duża spójność pod względem analizowanych punktów końcowych i ich definicji oraz uzyskanych wyników.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia iksekizumabu i placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Wyniki z badań porównujących sekukinumab z placebo zmetaanalizowano przy użyciu programu Review Manager. Przy interpretacji wyników z zakresu różnicy ryzyka (RD) należy mieć na uwadze, iż wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych, a nie do dwóch miejsc po przecinku, jak w przypadku wyników z pojedynczych badań, ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Wartości zmiennych ciągłych raportowano w badaniu SPIRIT-P1 jako średnią najmniejszych kwadratów (ang. least-square mean) zmianę wartości w stosunku do wartości wyjściowych oraz parametr zmienności - wartość błędu standardowego.

4.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh

W przypadku populacji pacjentów nieleczonych bLMPCh, w analizie uwzględniono:

- w przypadku interwencji, tj. iksekizumabu:
 - grupę z badania SPIRIT-P1 stosującą iksekizumab w zarejestrowanej w łuszczycowym zapaleniu stawów dawce, tj. dawka nasycająca: 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie (Q4W);
 - grupę z badania SPIRIT-P1 stosującą placebo;

4.1.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmienne binarne:
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20;
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50;
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70;

- o odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75;
- o odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90;
- zmienne ciągłe:
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku DAS28 mierzonego przy użyciu CRP;
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w kwestionariuszu HAQ-DI;
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku w komponentcie fizycznej kwestionariusza SF-36.

4.1.1.1 Odsetek pacjentów osiagających ACR20

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiagających odpowiedź ACR20 oceniono w badaniu SPIRIT-P1, porównującym iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Zaprezentowano wyniki z 12. i 24. tygodnia analizy.

Odsetek pacjentów osiagających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SPIRIT-P1, [REDACTED]

W zakresie odsetka pacjentów osiagających odpowiedź ACR20 zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 7 i Tab. 8.

Tab. 7. Odsetek pacjentów osiagających ACR20 -12. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD**		HH TB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P1	ACR20	61/107 (57,0%)	33/106 (31,1%)	2,98 (1,67; 5,14)	<0,001	25,88 (13,01; 38,75)	<0,001	3,86 (2,58; 7,69)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placembo n/N (%)	OR		RD ^{**}		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,92 (0,48; 1,75)		-1,12 (-15,77; 13,53)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

^{*} Wyniki odczytane z wykresu.

^{**} Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczby dziesiętnych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 4. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR20 - 12. tydzień - OR.



Rys. 5. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR20 - 12. tydzień - RD.



Tab. 8. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR20 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placembo n/N (%)	OR		RD [*]		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilolekizumab vs placebo								
SPIRIT-F1	ACR20	62/107 (57,9%)	32/106 (30,2%)	3,19 (1,81; 5,61)	<0,001	27,76 (14,95; 40,56)	<0,001	3,60 (2,47; 6,69)
FUTURE 2								
FUTURE 3								
FUTURE 5								

Porównanie pośrednie (Bucher 1997)	0,73 (0,38; 1,41)	-5,24 (-19,83; 9,35)	-
------------------------------------	-------------------	----------------------	---

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 6. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - OR.



Rys. 7. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - RD.



4.1.1.2 Odsetek pacjentów osiągających ACR50

Skuteczność leczenia w zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 oceniono w badaniu SPIRIT-P1, porównującym iksekizumab z placebo, [redacted]

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10.

Tab. 9. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień.

Bardziej	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Osoba n/N (%)	OR		RD**		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilolekizumab vs placebo								
SPIRIT-F1	ACR50	36/107 (33,68)	5/106 (4,7%)	10,24 (3,83; 27,38)	<0,001	28,96 (19,11; 38,75)	<0,001	3,46 (2,58; 5,23)
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				1,82 (0,60; 5,51)		6,93 (-4,85; 18,71)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wyniki odczytane z wykresu.

** Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczby całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 8. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - OR.



Rys. 9. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - RD.



Tab. 10. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień.

Bardziej	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Osoba n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilolekizumab vs placebo								
SPIRIT-F1	ACR50	46/107 (40,2%)	16/106 (15,1%)	3,78 (1,96; 7,29)	<0,001	25,09 (13,57; 36,61)	<0,001	3,99 (2,73; 7,37)
[Redacted]								

Badanie	Punkt końcowy	Intervencja n/N (%)	Osoba n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,63 (0,20; 1,96)		-3,91 (-24,08; 16,21)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczba dziesiętnych ze względu na dokładność prognozowania RevMan.

Rys. 10. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - OR.



Rys. 11. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - RD.



4.1.1.3 Odsetek pacjentów osiągających ACR70

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 oceniono w badaniu SPIRIT-P1, porównującym iksekizumab z placebo, [redacted]

Punkt ten oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12.

Tab. 11. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 -12. tydzień.

Bardziej	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placembo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Ilość czasu bez placebo								
SMIRT-F1	ACR70	16/107 (15,0%)	0/106 (0,0%)	38,41 (2,27; 649,17)	0,01	14,95 (8,05; 21,86)	<0,001	6,69 (4,57; 12,43)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				3,64 (0,18; 72,9)		-1,62 (-11,05; 7,81)		-

n - liczbę pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczbę wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczbę pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wyniki kodowane z wykresu.

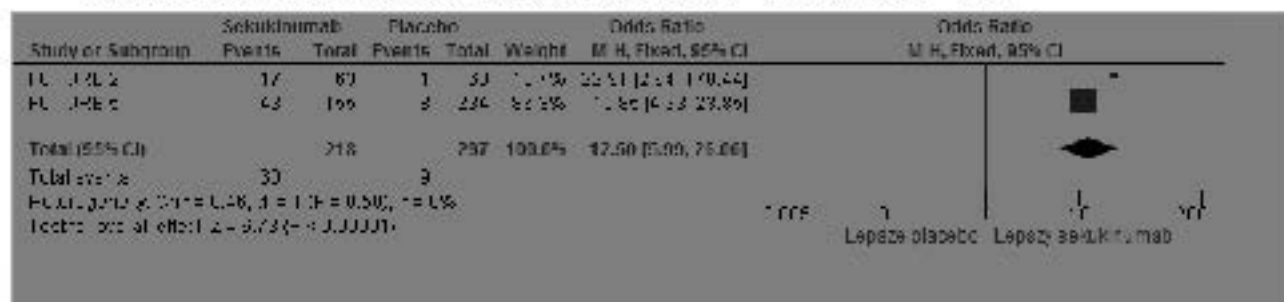
Tab. 12. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień.

Bardziej	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placembo n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Ilość czasu bez placebo								
SMIRT-F1	ACR70	25/107 (23,4%)	6/106 (5,7%)	5,08 (1,99; 12,96)	<0,001	17,70 (8,56; 26,85)	<0,001	5,65 (3,72; 11,68)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,41 (0,12; 1,34)		-7,30 (-18,82; 3,92)		-

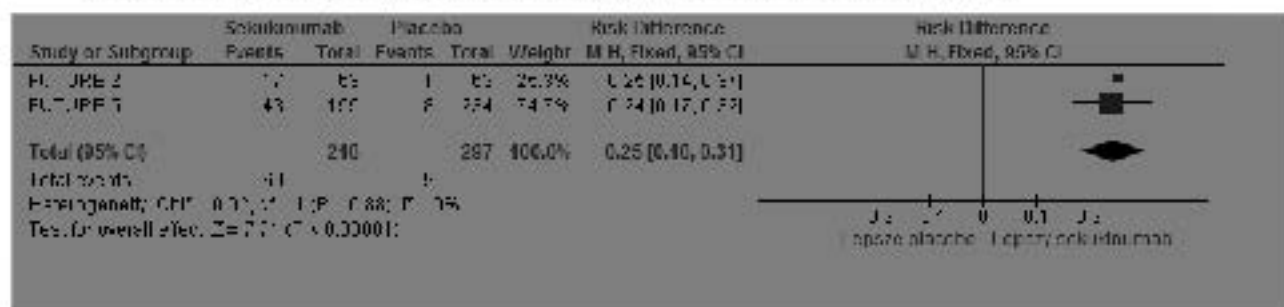
n - liczbę pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczbę wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczbę pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania RevMan.

Rys. 12. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR70 - 24. tydzień - OR.



Rys. 13. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR70 - 24. tydzień - RD.



4.1.1.4 Odsetek pacjentów osiągniętych odpowiedź PASI75

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągniętych odpowiedź PASI75 oceniono w SPIRIT-P1 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Odsetki pacjentów osiągniętych odpowiedź PASI75 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą $\geq 3\%$.

W zakresie odsetka pacjentów osiągniętych odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów osiągniętych odpowiedź PASI75 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		MNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Ikssekizumab vs placebo								
SPIRIT-P1	PASI75*	52/73 (71,2%)	7/67 (10,4%)	21,22 (8,35; 53,9%)	<0,001	60,79 (48,08; 73,49)	<0,001	1,65 (1,36; 2,08)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				4,07 (0,96; 17,33)		24,59 (-0,28; 49,46)		-

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); PASI - Psoriasis Area and Severity Index.

* Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

4.1.1.5 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 oceniano w SPIRIT-P1 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Odsetki pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą ≥ 3%.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

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

Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P1	PASI90*	41/73 (56,2%)	4/67 (6,0%)	20,18 (6,64; 61,32)	<0,001	50,19 (37,48; 62,91)	<0,001	1,99 (1,59; 2,67)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				3,40 (0,58; 19,80)		20,96 (-1,90; 43,86)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); PASI - Psoriasis Area and Severity Index.

* Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

4.1.1.6 Zmiana wartości DAS28-CRP

Skuteczność leczenia pod względem zmiany wartości DAS28-CRP oceniono w badaniach: SPIRIT-P1 (IXE vs PLC), [REDACTED]

Spadek wartości DAS-28 CRP oznacza zmianę na korzyść.

W zakresie zmiany wartości DAS28 mierzonego przy użyciu CRP, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.

Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MAD/WAAD (95% CI)	Wartość p
Iksekizumab vs placebo									
SPRINT-P1	DAS28-CRP	107	-1,96	1,24	106	-0,84	1,34	-1,12 (-1,47; -0,77)	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-0,56 (-1,00; -0,12)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w skutkach metaanalizy; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein).

Rys. 14. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień - WMD.



4.1.1.7 Zmiana wartości HAQ-DI

Skuteczność leczenia pod względem zmiany wartości HAQ-DI oceniono w badaniach: SPRINT-P1 (IXE vs PLC)

Spadek wartości HAQ-DI oznacza zmianę na korzyść.

W zakresie zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.

Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
Iksekizumab vs placebo									
SPIRIT-P1	HAQ-DI	107	-0,44	0,52	106	-0,18	0,51	0,26 (-0,40; -0,12)	<0,001
[REDACTED]									
[REDACTED]									
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-0,06 (-0,29; 0,17)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire - Disability Index.

4.1.1.8 Zmiana wartości SF-36 PCS

Skuteczność leczenia w zakresie zmiany wartości komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 oceniono w badaniach: SPIRIT-P1 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Wzrost wartości komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie zmiany wartości wyniku w komponentce fizycznej kwestionariusza SF-36, w 24. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
Iksekizumab vs placebo									
SPIRIT-P1	SF-36 PCS*	107	7,50	9,31	106	2,90	10,30	4,60 (1,96; 7,24)	<0,001
[REDACTED]									
[REDACTED]									
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-1,20 (-5,18; 2,78)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; SF36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score).

*Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

4.1.2 Profil bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia.

[REDACTED]

4.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane ogółem - 24. tydzień.

Badanie	Punkty końcowe	Intencjonalne n/N (%)	Placebo n/N (%)
Iksekizumab 0,4W vs placebo			
SPIRIT-P1	AE	71/107 (66,4%)	50/106 (47,2%)
Iksekizumab 0,2W vs placebo			
SPIRIT-P1	AE	67/102 (65,7%)	50/106 (47,2%)

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placebo n/H (%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); Q2W - dawkowe nie co 2 tygodnie; Q4W - dawkowe nie co 4 tygodnie.

4.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Tab. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placebo n/H (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P1	SAE	6/107 (5,6%)	2/106 (1,9%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			
SPIRIT-P1	SAE	3/102 (2,9%)	2/106 (1,9%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); Q2W - dawkowe nie co 2 tygodnie; Q4W - dawkowe nie co 4 tygodnie.

4.1.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Dane z zakresu częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ocenianej w 24. tygodniu [REDACTED] przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placebo n/H (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P1	AE prowadzące do przerwania leczenia	2/107 (1,9%)	2/106 (1,9%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placobo n/H (%)
SPIRIT-P1	AE prowadzące do przerwania leczenia	4/102 (3,9%)	2/106 (1,9%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); Q2W - dawkowanie co 2 tygodnie; Q4W - dawkowanie co 4 tygodnie.

4.1.2.4 Infekcje ogółem

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Dane z zakresu częstości występowania infekcji ogółem ocenianych w 24. tygodniu badania SPIRIT-P1 [REDACTED] przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Infekcje ogółem - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placobo n/H (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P1	Infekcje ogółem	30/107 (28,0%)	27/106 (25,5%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			
SPIRIT-P1	Infekcje ogółem	24/102 (23,5%)	27/106 (25,5%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; Q2W - dawkowanie co 2 tygodnie; Q4W - dawkowanie co 4 tygodnie.

4.1.2.5 Poważne infekcje

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo - [REDACTED]

Dane z zakresu częstości występowania poważnych infekcji ocenianych w 24. tygodniu badania SPIRIT-P1 przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Poważne infekcje ogółem - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Placobo n/H (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P1	Poważne infekcje	1/107 (0,9%)	0/106 (0,0%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			
SPIRIT-P1	Poważne infekcje	2/102 (2,0%)	0/106 (0,0%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; Q2W - dawkowanie co 2 tygodnie; Q4W - dawkowanie co 4 tygodnie.

4.1.2.6 Poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P1 porównujące iksekizumab z placebo, ██████████

Dane z zakresu częstości występowania poszczególnych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych szczególnego znaczenia, ocenianych w 24. tygodniu ██████████ przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab			██████████					
	SPIRIT-P1			██████████		██████████		██████████	
	Iksekizumab Q4W n/H (%)	Iksekizumab Q2W n/H (%)	Placebo n/H (%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Reakcja w miejscu iniekcji	13/107 (12,1%)	16/102 (15,7%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rumień w miejscu iniekcji	7/107 (6,5%)	13/102 (12,7%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie nosogardzieli	7/107 (6,5%)	3/102 (2,9%)	5/106 (4,7%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSŁgłowy	4/107 (3,7%)	4/102 (3,9%)	1/106 (0,9%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Infekcja górnych dróg oddechowych	5/107 (4,7%)	3/102 (2,9%)	7/106 (6,6%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzrost aktywności ALT	3/107 (2,8%)	4/102 (3,9%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Biegunki	2/107 (1,9%)	5/102 (4,9%)	3/106 (2,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Skurcze mięśni	3/107 (2,8%)	4/102 (3,9%)	1/106 (0,9%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie oskrzeli	3/107 (2,8%)	3/102 (2,9%)	3/106 (2,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzrost aktywności AST	2/107 (1,9%)	3/102 (2,9%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Mudrości	0/107 (0,0%)	5/102 (4,9%)	2/106 (1,9%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Artropatia łuszczykowa	3/107 (2,8%)	2/102 (2,0%)	1/106 (0,9%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSŁpłuców	2/107 (1,9%)	2/102 (2,0%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Infekcja grzybicza	1/107 (0,9%)	1/102 (1,0%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Aktywna lub reaktywacja latentnej gruźlicy	0/107 (0,0%)	0/102 (0,0%)	0/106 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zaburzenia czynności wątroby	5/107 (4,7%)	9/102 (8,8%)	7/106 (6,6%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Reakcja alergiczna	2/107 (1,9%)	5/102 (4,9%)	3/106 (2,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Punkt końcowy	Iksekizumab			[REDACTED]					
	SPIRIT-P1			[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	Iksekizumab Q4W n/H (%)	Iksekizumab Q2W n/H (%)	Placebo n/H (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cytopenia	1/107 (0,9%)	4/102 (3,9%)	6/106 (5,7%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Depresja	2/107 (1,9%)	1/102 (1,0%)	0/106 (0,0%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia naczyniowo- mózgowe	0/107 (0,0%)	0/102 (0,0%)	0/106 (0,0%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana złośliwa	0/107 (0,0%)	0/102 (0,0%)	1/106 (0,9%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2 Populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh

W przypadku populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji terapii bLMPCh w postaci inhibitorów TNF, w analizie uwzględniono:

- w przypadku interwencji, tj. iksekizumabu:
 - o grupę z badania SPIRIT-P2 stosującą iksekizumab w zarejestrowanej w łuszczycowym zapaleniu stawów dawce, tj. dawka nasycająca: 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie (Q4W);
 - o grupę z badania SPIRIT-P2 stosującą placebo;

4.2.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmienne binarne:

- o odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20;
 - o odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50;
 - o odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70;
 - o odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75;
 - o odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90;
- zmienne ciągłe:
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej DAS28 mierzonych przy użyciu CRP;
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej uzyskanej za pomocą w kwestionariusza HAQ-DI;
 - o zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowej w komponencie fizycznej kwestionariusza SF-36.

4.2.1.1 Odsetek pacjentów osiągających ACR20

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 oceniono w badaniach: SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) oraz [REDACTED]. Punkt końcowy oceniono w 12. i 24. tygodniu analizy.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu stanowił pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniu SPIRIT-P2 [REDACTED]. Punkt ten oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

[REDACTED TABLE]

Wyniki przedstawiono w Tab. 24 i Tab. 25.

Tab. 24. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD**		MNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P2	ACR20	61/122 (50,0%)	26/118 (22,0%)	3,54 (2,02; 6,20)	<0,001	27,97 (16,36; 39,57)	<0,001	3,53 (2,53; 6,11)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD**		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				1,05 (0,49; 2,22)		1,97 (-13,35; 17,29)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartość odczytana z wykresu.

** Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania RevMan.

Rys. 15. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - OR.



Rys. 16. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - RD.



Tab. 25. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilsalizumab vs placebo								
SPIRIT-P2	ACR20	65/122 (53,3%)	23/118 (19,5%)	4,71 (2,64; 8,39)	<0,001	33,79 (22,41; 45,17)	<0,001	2,96 (2,21; 4,46)

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Razembo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,88 (0,40; 1,92)		0,79 (-14,36; 15,54)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczba dziesiętnych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 17. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - OR.



Rys. 18. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - RD.



4.2.1.2 Odsetek pacjentów osiągających ACR50

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 oceniono w badaniach: SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [redacted]

[redacted] Punkt końcowy oceniono w 12. i 24. tygodniu analizy.

Punkt ten oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. i 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).



Wyniki przedstawiono w Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 26. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 -12. tydzień.

Badań	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Razem n/H (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilość umiarkowanych i ciężkich								
SMART-P2	ACR50	37/122 (30,3%) [^]	2/118 (1,7%) [^]	25,25 (5,92; 107,65)	<0,001	23,63 (20,15; 27,12)	<0,001	3,49 (2,69; 4,96)
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				3,22 (0,56; 13,40)		0,93 (-13,93; 15,79)		-

n- liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; H- liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR- iloraz szans (ang. odds ratio); RD- różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB- liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

[^] Wyniki kodowane z wykresu.

Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień.

Badań	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Razem n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ilość umiarkowanych i ciężkich								
SMART-P2	ACR50	43/122 (35,2%)	6/118 (5,1%)	10,16 (4,13; 25,08)	<0,001	30,16 (20,30; 39,52)	<0,001	3,32 (2,33; 4,81)
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				2,14 (0,69; 6,67)		11,16 (-0,33; 23,15)		-

n- liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; H- liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR- iloraz szans (ang. odds ratio); RD- różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB- liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla meta-analizy podano z dokładnością do liczby całkowitej ze względu na dokładność prognozowania. Rev/Ma n.

Rys. 19. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - OR.



Rys. 20. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - RD.



4.2.1.3 Odsetek pacjentów osiągających ACR70

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 oceniono w badaniach: SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) oraz [redacted]. Punkt końcowy oceniano w 12. i 24. tygodniu.

Punkt ten oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*).

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).



Wyniki przedstawiono w Tab. 28 i Tab. 29.

Tab. 28. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 12. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		HNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P2	ACR70	14/122 (11,5%) ^a	1/118 (0,8%) ^a	15,17 (1,96; 117,29)	0,009	10,63 (4,74; 16,52)	<0,001	9,41 (6,05; 21,12)
[redacted]								

Bada nie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Razembo n/H (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				1,47 (0,11; 19,00)		-4,96 (-16,15; 6,19)		-

n- liczb pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; H- liczb wszystkich pacjentów w danej grupie; OR- iloraz szans (ang. odds ratio); RD- różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB- liczb pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

^ Wynik odczytany z wykresu.

Tab. 29. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień.

Bada nie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/H (%)	Razembo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ikselizumab vs placebo								
SHRIT-12	ACR70	27/122 (22,1%)	0/118 (0,0%)	68,25 (4,11; 1183,45)	0,008	22,13 (14,68; 29,59)	<0,001	4,52 (3,38; 6,81)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				10,28 (0,52; 202,34)		5,13 (-6,18; 16,44)		-

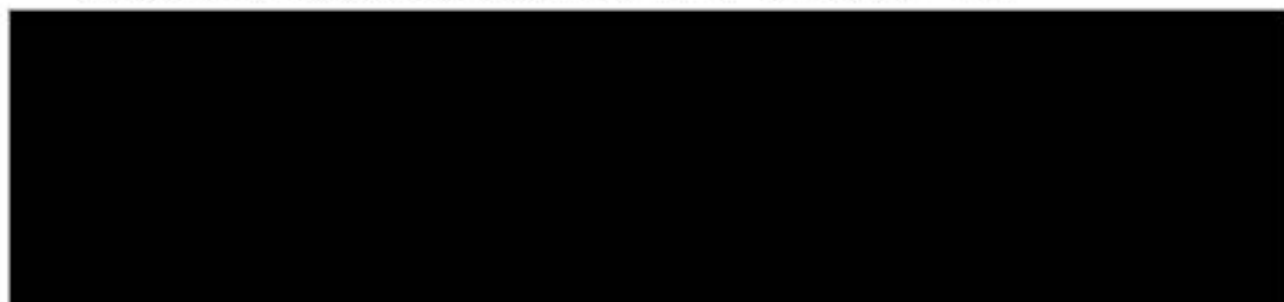
n- liczb pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; H- liczb wszystkich pacjentów w danej grupie; OR- iloraz szans (ang. odds ratio); RD- różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB- liczb pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 21. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - OR.



Rys. 22. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - RD.



4.2.1.4 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających PASI75 oceniono w badaniu SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Odsetki pacjentów osiągających PASI75 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą $\geq 3\%$.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających PASI75 w 24. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Odsetek pacjentów osiągających PASI75 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		MNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P2	PASI75*	38/68 (55,9%)	10/67 (14,9%)	7,22 (3,16; 16,48)	<0,001	40,9% (26,39; 55,52)	<0,001	2,44 (1,80; 3,79)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,38 (0,08; 4,69)		-14,34 (-49,90; 21,22)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); MNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); PASI - Psoriasis Area and Severity Index.

* Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę $\geq 3\%$.

4.2.1.5 Odsetek pacjentów osiągających PASI90

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających PASI90 oceniono w badaniu SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Odsetki pacjentów osiągających PASI90 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą $\geq 3\%$.

Szczegółową definicję poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających PASI90 w 24. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Odsetek pacjentów osiągających PASI90 - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Iksekizumab vs placebo								
SPiRiT-P2	PASI90*	30/68 (44,1%)	8/67 (11,9%)	5,22 (2,41; 14,04)	<0,001	32,18 (18,05; 46,30)	<0,001	3,11 (2,16; 5,54)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,93 (0,07; 11,77)		4,15 (-31,24; 39,54)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); PASI - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis.

* Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjątkowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

4.2.1.6 Zmiana wartości DAS28-CRP

Skuteczność leczenia pod względem zmiany wartości DAS28 ocenianej przy użyciu CRP oceniano w badaniach: SPiRiT-P2 (IXE vs PLC) oraz [redacted]

Spadek wartości DAS28-CRP oznacza zmianę na korzyść w zakresie tego parametru.

W zakresie zmiany wartości wyniku DAS28 mierzonego przy użyciu CRP, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.

Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość P
Iksekizumab vs placebo									
SPiRiT-P2	DAS28-CRP	122	-2,10	2,21	118	-0,80	2,17	-1,30 (-1,85; -0,75)	<0,001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-0,48 (-1,20; 0,24)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein).

Rys. 23. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień - WMD.



4.2.1.7 Zmiana wartości HAQ-DI

Skuteczność leczenia pod względem zmiany wartości HAQ-DI oceniano w badaniach: SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) oraz [REDACTED]

Spadek wartości HAQ-DI oznacza zmianę na korzyść w zakresie tego parametru.

W zakresie zmiany wartości HAQ-DI odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.



Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencja			Raczebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Iksekizumab vs placebo									
SPIRIT-P2	HAQ-DI	122	-0,60	1,10	118	-0,20	1,09	-0,40 (-0,68; -0,12)	0,005
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								-0,10 (-0,50; 0,30)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire - Disability Index.

4.2.1.8 Zmiana wartości SF-36 PCS

Skuteczność leczenia pod względem zmiany wartości komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 oceniano w badaniach: SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [REDACTED]

Wzrost wartości komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie zmiany wartości takich punktów końcowych, jak wynik w komponentie fizycznej kwestionariusza SF-36, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo.



Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
Iksekizumab vs placebo									
SPiRiT-P2	SF36 PCS ^a	122	8,90	14,36	118	3,30	15,21	5,60 (1,86; 9,34)	0,004
[REDACTED]									
[REDACTED]									
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								1,60 (3,88; 7,08)	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SD - odchylenie standardowe (a ng. standard deviation); MD - średnia różnica (a ng. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (a ng. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (a ng. Physical Component Score).

^aWzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

4.2.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia iksekizumabu i placebo na podstawie badania SPiRiT-P2. Dla iksekizumabu przedstawiono wyniki dla wskazanej w ŁZS dawki, tj. 80 mg podawane raz na 4 tygodnie. [REDACTED]

Dodatkowo w analizie uwzględniono grupę, w której iksekizumab stosowano w dawce 80 mg co 2 tygodnie, z tego względu, iż u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współwystępującą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zaleca się stosowanie dawki co 2 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni, a dopiero później należy dawkować lek co 4 tygodnie. Analizując dane dla tej grupy należy mieć jednak na uwadze, iż pomiędzy 12. a 24. tygodniem pacjenci w badaniu stosowali w dalszym ciągu dawkę 80 mg co 2 tygodnie, a nie, jak zaleca się w ChPL, 80 mg co 4 tygodnie, w związku z czym wyniki dla 24. tygodnia są obarczone pewnym ryzykiem błędu i mogą być zawyżone w stosunku do rzeczywistych wartości uzyskiwanych u pacjentów ze współwystępowaniem ŁZS i łuszczycy plackowatej leczonych początkowo zwiększoną dawką iksekizumabu.

Bezpieczeństwo analizowano w 24-tygodniowym okresie obserwacji w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiejkolwiek infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia.

4.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P2 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Dane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem ocenianych w 24. tygodniu [REDACTED] przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane ogółem - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)
Iksekizumab 0,4W vs placebo			
SPIRIT-P2	AE	88/122 (68,0%)	76/118 (64,4%)
Iksekizumab 0,2W vs placebo			
SPIRIT-P2	AE	90/123 (73,2%)	76/118 (64,4%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events).

4.2.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P2 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Warto zauważyć, że poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i w żadnej z grup częstość ich występowania nie przekroczyła 7%. W przypadku porównania iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic - szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 13.

Dane z zakresu częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ocenianych w 24. tygodniu [REDACTED] przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Poważne zdarzenia niepożądane - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)
Iksekizumab 0,4W vs placebo			
SPiRiT-P2	SAE	3/122 (2,5%)	4/118 (3,4%)
Iksekizumab 0,2W vs placebo			
SPiRiT-P2	SAE	8/123 (6,5%)	4/118 (3,4%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; SAE - poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events).

4.2.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Do analizy włączono badanie SPiRiT-P2 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych miało miejsce rzadko, jego częstość w żadnej z grup nie przekroczyła 7%. W przypadku porównania iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic - szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 13.

Dane w zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ocenianej w 24. tygodniu ([REDACTED]) przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)
Iksekizumab 0,4W vs placebo			
SPiRiT-P2	AE prowadzące do przerwania leczenia	5/122 (4,1%)	6/118 (5,1%)
Iksekizumab 0,2W vs placebo			
SPiRiT-P2	AE prowadzące do przerwania leczenia	8/123 (6,5%)	6/118 (5,1%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; AE - zdarzenia niepożądane (adverse events).

4.2.2.4 Infekcje ogółem

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P2 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Infekcje niezależnie od stopnia nasilenia występowały ze zbliżoną częstością we wszystkich grupach. W przypadku porównania iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic - szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 13.

Dane z zakresu częstości występowania infekcji ogółem ocenianych w 24. tygodniu badania SPIRIT-P2 i [REDACTED] przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Infekcje ogółem - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P2	Infekcje ogółem	47/122 (38,5%)	35/118 (29,7%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			
SPIRIT-P2	Infekcje ogółem	47/123 (38,2%)	35/118 (29,7%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie.

4.2.2.5 Poważne infekcje

Do analizy włączono wyłącznie badanie SPIRIT-P2 porównujące iksekizumab z placebo. [REDACTED]

Dane z zakresu częstości występowania poważnych infekcji ocenianych w 24. tygodniu badania SPIRIT-P2 (zerowe liczby zdarzeń w obu grupach) przedstawiono w Tab. 39.

Należy zwrócić uwagę, że w grupie stosującej IXE raz na 4 tygodnie nie odnotowano przypadków poważnych infekcji. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy iksekizumabem i placebo - szczegółowe dane w Aneksie 13.

Tab. 39. Poważne infekcje - 24. tydzień.

Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)
Iksekizumab Q4W vs placebo			
SPIRIT-P2	Poważne infekcje	0/122 (0,0%)	0/118 (0,0%)
Iksekizumab Q2W vs placebo			
SPIRIT-P2	Poważne infekcje	3/123 (2,4%)	0/118 (0,0%)

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie.

4.2.2.6 Szczegółowe najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia

Do analizy włączono badanie SPIRIT-P2 porównujące iksekizumab z placebo, [REDACTED]

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych szczególnego znaczenia była zbliżona pomiędzy grupami. Najczęściej występującymi zdarzeniami były: infekcja górnych dróg oddechowych (9,0% w grupie iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie), reakcja w miejscu iniekcji, reakcja alergiczna i zapalenie nosogardzieli (po 6,6% w grupie iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie)

Dane z zakresu częstości występowania poszczególnych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych szczególnego znaczenia, ocenianych w 24. tygodniu ([REDACTED]), przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab			[REDACTED]					
	SPIRIT-P1			[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	Iksekizumab Q.4W n/N (%)	Iksekizumab Q.2W n/N (%)	Placebo n/N (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reakcja w miejscu iniekcji	8/122 (6,6%)	15/123 (12,2%)	1/118 (0,8%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumień w miejscu iniekcji	1/122 (0,8%)	4/123 (3,3%)	0/118 (0,0%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadwzrost tkanki w miejscu iniekcji	1/122 (0,8%)	5/123 (4,1%)	0/118 (0,0%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	2/122 (0,8%)	5/123 (4,1%)	3/118 (0,8%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie zatok	7/122 (5,7%)	5/123 (4,1%)	2/118 (1,7%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie nosogardzieli	8/122 (6,6%)	4/123 (3,3%)	4/118 (3,4%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ból głowy	5/122 (4,1%)	2/123 (1,6%)	3/118 (2,5%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infekcja górnych dróg oddechowych	11/122 (9,0%)	12/123 (9,8%)	9/118 (7,6%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infekcja dróg moczowych	6/122 (4,9%)	4/123 (3,3%)	3/118 (2,5%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Biegunka	5/122 (4,1%)	5/123 (4,1%)	3/118 (2,5%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ból ustnej części gardła	7/122 (5,7%)	1/123 (0,8%)	0/118 (0,0%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie oskrzeli	1/122 (0,8%)	4/123 (3,3%)	4/118 (3,4%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaszel	4/122 (3,3%)	4/123 (3,3%)	3/118 (2,5%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Artropatia łuszczycowa	2/122 (1,6%)	3/123 (2,4%)	8/118 (6,8%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Iksekizumab			[REDACTED]					
	SPIRIT-P1			[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	Iksekizumab Q4W n/H (%)	Iksekizumab Q2W n/H (%)	Placebo n/H (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ból pleców	5/122 (4,1%)	1/123 (0,8%)	2/118 (1,7%)	■	■	■	■	■	■
Infekcja grzybiasta	2/122 (1,6%)	6/123 (4,9%)	0/118 (0,0%)	■	■	■	■	■	■
Aktywna lub reaktywna latentna gruźlica	0/122 (0,0%)	0/123 (0,0%)	0/118 (0,0%)	■	■	■	■	■	■
Zaburzenia czynności wątroby	2/122 (1,6%)	5/123 (4,1%)	2/118 (1,7%)	■	■	■	■	■	■
Reakcja alergiczna	8/122 (6,6%)	9/123 (7,3%)	1/118 (0,8%)	■	■	■	■	■	■
Depresja	2/122 (1,6%)	2/123 (1,6%)	3/118 (2,5%)	■	■	■	■	■	■
Zdarzenia nieczynnio- mózgowe	0/122 (0,0%)	0/123 (0,0%)	2/118 (1,7%)	■	■	■	■	■	■
Zmiana zbliżona	2/122 (1,6%)	0/123 (0,0%)	0/118 (0,0%)	■	■	■	■	■	■

4.3 Populacja pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą skóry

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Taltz w przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam, jak w łuszczycy plackowatej, tj. zalecana dawka nasycająca wynosi 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. Z tego względu przedstawiono dodatkową analizę uwzględniającą ww. dawkowanie.

Ponieważ w obu badaniach dla iksekizumabu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 nie zidentyfikowano grupy odpowiadającej ściśle dawkowaniu zalecanemu w przypadku współistnienia ŁZS i łuszczycy plackowatej, a pacjenci w obu badaniach byli randomizowani do grup iksekizumabu stosowanego co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W) bez względu na charakterystykę wyjściową i utrzymywali dany schemat dawkowania przez cały okres trwania badania, zdecydowano się w niniejszej analizie przedstawić wyłącznie dane dla 12. tygodnia, aby zachować zgodność z dawkowaniem podanym w charakterystyce produktu leczniczego (wg ChPL: dawkowanie Q2W do 12. tygodnia, a następnie Q4W; w badaniach: dawkowanie Q2W do 24. tygodnia).

Analizowano wyłącznie dane z zakresu tych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego - nie ekstrahowano danych dla interwencji w przypadku, gdy dane dla komparatora były niedostępne i na odwrót. W przypadku danych przedstawionych na wykresach, korzystano z oprogramowania WebPlotDigitizer w celu odczytania wartości, a tam, gdzie było to możliwe, metaanalizowano dane z badań dla iksekizumabu (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2) i ██████████ - metaanalizy wykonano przy użyciu programu Review Manager. Porównania pośrednie metodą Buchera przeprowadzono przy użyciu opracowanego wcześniej kalkulatora w programie Excel 2016.

Nie zidentyfikowano danych wyodrębnionych dla subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jednak na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniach włączonych do analizy można wnioskować, iż pacjenci tacy stanowią przeważającą większość populacji włączonych do badań zarówno dla IXE, ██████████

- w badaniu SPIRIT-P1 łuszczycy współwystępowała u 92-96% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe wynosiła 64-73%
- w badaniu SPIRIT-P2 łuszczycy plackowatej współwystępowała u 92-97% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała wynosiła 55-57%;

██████████
██████████

Z tego względu postanowiono uwzględnić w analizie całość populacji zakładając, iż większość pacjentów spełnia kryteria współwystępowania obu chorób.

Ze względu na bardzo dużą heterogeniczność w zakresie danych dla bezpieczeństwa i fakt, iż dane takie oceniano najwcześniej w 24. tygodniu, a więc przez połowę okresu analizy dawka w grupie Q2W była o połowę mniejsza, niż wynika to z ChPL, odstąpiono od analizy bezpieczeństwa dla populacji z współwystępowaniem ŁZS i łuszczycy plackowatej, a wyniki z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji iksekizumabu dawkowanego co 2 tygodnie uwzględniono w zasadniczej analizie bezpieczeństwa.

Podsumowując, do analizy włączono trzy punkty końcowe spełniające powyższe kryteria: odsetek pacjentów osiagających odpowiedź ACR20, ACR50 oraz ACR70 w 12. tygodniu analizy. Punkty te oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1 Odsetek pacjentów osiagających odpowiedź ACR20

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiagających odpowiedź ACR20 oceniono w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) ██████████
██████████ Zaprezentowano wyniki z 12. tygodnia analizy ze względu na zgodność dawkowania do tego punktu czasowego w przypadku iksekizumabu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab dawkowany Q2W w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień.

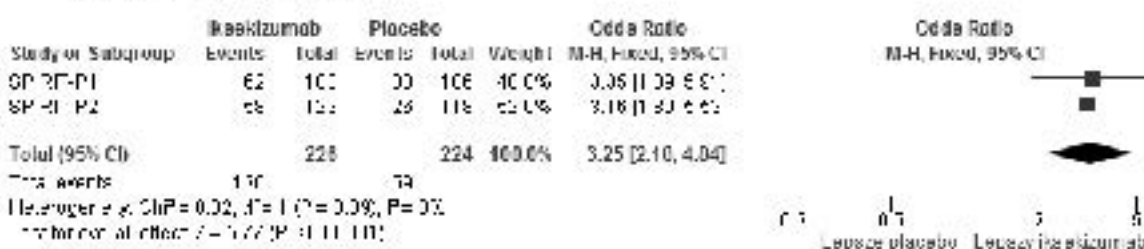
Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD**		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-P1	ACR20	62/106 (60,2%)	33/106 (31,1%)	3,35 (1,89; 5,91)	<0,001	29,06 (16,14; 41,99)	<0,001	3,44 (2,38; 6,20)
SPIRIT-P2	ACR20	85/123 (47,2%)	26/118 (22,0%)	3,16 (1,80; 5,53)	<0,001	25,12 (13,56; 36,69)	<0,001	3,98 (2,73; 7,38)
Metaanaliza				3,25 (2,18; 4,84)	<0,001	27,00 (18,00; 36,00)	<0,001	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				0,73 (0,45; 1,18)		-7,00 (-17,82; 3,82)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wynik dodatni z wykresu.

** Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczby arkówitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 24. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - OR - iksekizumab vs placebo.



Rys. 25. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - RD - iksekizumab vs placebo.



[REDACTED]

4.3.2 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50

Skuteczność leczenia w zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 oceniono w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [REDACTED]. Zaprezentowano wyniki z 12. tygodnia analizy ze względu na zgodność dawkowania do tego punktu czasowego w przypadku iksekizumabu.

W 12. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab dawkowany Q2W w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień.

Badańcie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD**		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Iksekizumab vs placebo								
SPIRIT-F1	ACR50	41/108 (37,8%)	5/106 (4,7%)	13,36 (5,01; 35,62)	<0,001	35,09 (24,81; 45,37)	<0,001	2,85 (2,20; 4,08)
SPIRIT-F2	ACR50	45/123 (36,6%)	2/118 (1,7%)	33,46 (7,89; 141,96)	<0,001	34,89 (26,07; 43,72)	<0,001	2,87 (2,29; 3,84)
Metaanaliza				19,47 (8,70; 43,56)	<0,001	35,00 (28,00; 42,00)	<0,001	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								
				2,49 (1,02; 6,11)		7,00 (-1,60; 15,60)		-

n - liczb pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczb wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (a ng. odds ratio); RD - różnica ryzyka (a ng. risk difference); NNTB - liczb pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (a ng. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wynik odczytany z wykresu.

** Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania. Rev/Ma n.

Rys. 28. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - OR - iksekizumab vs placebo.



Rys. 29. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - RD - iksekizumab vs placebo.



4.3.3 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70

Skuteczność leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 oceniono w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (IXE vs PLC) [REDACTED]. W pozostałych badaniach nie zidentyfikowano danych dla 12. tygodnia. Zaprezentowano wyniki z 12. tygodnia analizy ze względu na zgodność dawkowania do tego punktu czasowego w przypadku iksekizumabu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab Q2W w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Wyniki przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR70 - 12. tydzień.

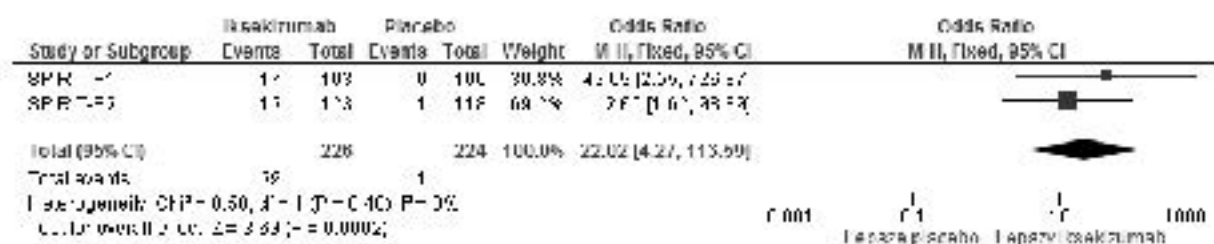
Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD**		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ikszekizumab vs placebo								
SPRIT-1	ACR70	17/108 (16,58%)	0/106 (0,08%)	43,09 (2,55; 726,91)	0,009	16,50 (9,20; 23,81)	<0,001	6,06 (4,20; 10,87)
SPRIT-2	ACR70	12/123 (9,88%)	1/118 (0,88%)	12,65 (1,62; 96,89)	0,01	8,91 (3,41; 14,41)	0,001	11,23 (6,94; 29,32)
Metaanaliza				22,02 (4,27; 113,59)	<0,001	12,00 (5,00; 20,00)	0,001	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				2,63 (0,43; 15,93)		-4,21 (-13,48; 5,06)		-

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology.

* Wynik odczytany z wykresu.

** Wartości RD dla wyników/uzyskań z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczba całkowitych ze względu na dokładność prognozowania RevMAn.

Rys. 32. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR70 - 12. tydzień - OR - ikszekizumab vs placebo.



Rys. 33. Odsetek pacjentów osiągniętych ACR70 - 12. tydzień - RD - ikszekizumab vs placebo.



4.4 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa - wyniki z faz przedłużonych

4.4.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh

W przypadku badania SPIRIT-P1 dotyczącego populacji pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh, początkowo pacjentów przydzielano losowo do grupy iksekizumabu w dawce 80 mg co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie (po dawce nasycającej 160 mg), albo grupy placebo lub adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie.

W 24. tygodniu analizy (16. tygodniu w przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi), pacjenci przypisani do grupy adalimumabu (8-tygodniowe wymycie przed rozpoczęciem iksekizumabu) i pacjenci z grupy placebo poddawani byli ponownej randomizacji do grupy iksekizumabu w dawce co 2 lub co 4 tygodnie.

W fazie przedłużonej (tygodnie 24-52) oceniano sześć grup pacjentów (leczenie do 24. tygodnia/leczenie po 24. tygodniu):

- iksekizumab co 2 tygodnie / iksekizumab co 2 tygodnie,
- iksekizumab co 4 tygodnie / iksekizumab co 4 tygodnie (grupa będąca przedmiotem niniejszej analizy),
- adalimumab / iksekizumab co 2 tygodnie,
- adalimumab / iksekizumab co 2 tygodnie,
- placebo / iksekizumab co 2 tygodnie,
- placebo / iksekizumab co 4 tygodnie (grupa będąca przedmiotem niniejszej analizy).

Populacja fazy przedłużonej obejmowała pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku w okresie przedłużenia badania. Pacjenci, u których nie wykazano $>20\%$ poprawy pod względem zarówno tkliwych, jak i obrzękniętych stawów w tygodniu 32. lub podczas każdej kolejnej wizyty, zostali wykluczeni z analizy (obligatoryjne kryterium wykluczenia z fazy przedłużonej badania SPIRIT-P1). Dane dotyczące skuteczności *ad-hoc* przedstawiono dla populacji ITT pacjentów, którzy początkowo (w tygodniu 0) zostali losowo przydzieleni do grupy iksekizumabu. W przypadku zmiennych kategoriycznych zastosowano zmodyfikowaną imputację pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie (mNRI, brak danych traktowany jako brak odpowiedzi w przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych zdarzenia, wielokrotne imputacje (MI) dla wszystkich innych brakujących danych). W przypadku zmiennych ciągłych zastosowano zmodyfikowaną ekstrapolację bazowej obserwacji (mBOCF). Oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkim pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej; punktem wyjściowym była pierwsza dawka iksekizumabu podana podczas fazy przedłużonej.

Dla badania SPIRIT-P1 zidentyfikowano dane z fazy przedłużonej dla 52. tygodnia analizy (publikacje pełno tekstowe: van der Heijde 2018 i Gottlieb 2018), a także ze 108. tygodnia

(doniesienie konferencyjne Helliwell 2017) i 156. tygodnia (doniesienie konferencyjne Chandran 2018 - dane wyłącznie dla grup iksekizumabu co 2 i co 4 tygodnie).

Podobnie jak w analizie zasadniczej, również w przypadku fazy przedłużonej oceniano dane dla dwóch grup iksekizumabu - w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, oraz w dawce zwiększonej (80 mg podawane co 2 tygodnie). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące dawki zarejestrowanej.

W zakresie binamych punktów końcowych ocenianych w 52. tygodniu badania, odnotowano utrzymanie odpowiedzi klinicznej zainicjowanej podczas fazy podwójnie zaślepionej w zakresie najważniejszych miar efektywności klinicznej, takich jak odpowiedź ACR, czy PASI. Również w 108. i 156. tygodniu analizy, tj. po 2 i 3 latach od rozpoczęcia leczenia efekt kliniczny utrzymywał się. Wyniki dla dwóch grup, tj. grupy pierwotnie przypisanej do iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie, która kontynuowała tę terapię w fazie przedłużonej oraz grupy pierwotnie przypisanej do placebo, która po okresie podwójnie zaślepionym została ponownie randomizowana do grupy iksekizumabu dawkowanego co 4 tygodnie (z wyjątkiem 3-letniej obserwacji) przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Zmienne biname - 52.-156. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab/ Iksekizumab n/N (%)	Placebo/ Iksekizumab n/N (%)	OR		RD		HN TB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
52. tydzień							
ACR20	67/97 (69,1%)	26/45 (57,8%)	1,63 (0,79; 3,39)	0,19	11,29 (-5,82; 28,41)	0,19	-
ACR50	33/97 (34,0%)	19/45 (42,2%)	1,65 (0,81; 3,37)	0,17	12,42 (-5,09; 29,92)	0,16	-
ACR70	33/97 (34,0%)	9/45 (20,0%)	2,53 (1,12; 5,95)	0,03	19,18 (3,96; 34,37)	0,01	5,22 (2,91; 25,14)
IsARC	65/97 (67,0%)	26/45 (57,8%)	1,48 (0,72; 3,07)	0,29	9,23 (-7,97; 26,43)	0,29	-
LEI0 ⁺⁺	36/65 (55,4%)	9/22 (40,9%)	1,79 (0,67; 4,78)	0,24	14,48 (-9,36; 38,31)	0,23	-
LDI-B0 ⁺	30/35 (85,7%)	7/10 (70,0%)	2,57 (0,49; 13,40)	0,26	15,71 (-14,96; 46,39)	0,31	-
PAS175 ⁺	52/66 (78,8%)	19/31 (61,3%)	2,35 (0,92; 5,96)	0,07	17,50 (-2,28; 37,28)	0,08	-
PAS150 ⁺	44/66 (66,7%)	16/31 (51,6%)	1,83 (0,78; 4,45)	0,16	15,05 (-5,89; 36,00)	0,16	-
PAS1100 ⁺	37/66 (56,1%)	15/31 (48,4%)	1,36 (0,58; 3,20)	0,48	7,67 (-13,61; 28,95)	0,48	-
HAF510 ⁺⁺	30/64 (46,9%)	10/31 (32,3%)	1,85 (0,75; 4,55)	0,18	14,62 (-5,88; 35,12)	0,16	-
108. tydzień							
ACR20	60/97 (61,9%)	25/45 (55,6%)	1,30 (0,63; 2,66)	0,48	6,30 (-11,14; 23,74)	0,48	-
ACR50	45/97 (46,4%)	19/45 (42,2%)	1,18 (0,58; 2,42)	0,64	4,17 (-13,34; 21,68)	0,64	-
ACR70	23/97 (23,7%)	14/45 (31,1%)	0,90 (0,42; 1,94)	0,78	-2,25 (-18,50; 14,01)	0,79	-
LEI0 ⁺⁺	33/65 (50,8%)	7/22 (31,8%)	2,21 (0,80; 6,13)	0,13	18,95 (-4,00; 41,90)	0,10	-
LDI-B0 ⁺	27/35 (77,1%)	5/10 (50,0%)	3,38 (0,78; 14,67)	0,10	27,14 (-6,83; 61,11)	0,12	-
PAS175 ⁺	41/66 (62,1%)	18/31 (58,1%)	1,18 (0,50; 2,83)	0,70	4,06 (-16,89; 25,00)	0,70	-
PAS150 ⁺	37/66 (56,1%)	17/31 (54,8%)	1,05 (0,45; 2,48)	0,91	1,22 (-20,00; 22,44)	0,91	-
PAS1100 ⁺	23/66 (42,4%)	15/31 (48,4%)	0,79 (0,33; 1,85)	0,58	-5,96 (-27,22; 15,29)	0,58	-
156. tydzień							

Punkt końcowy	Iksekizumab/ Iksekizumab n/N (%)	Placebo/ Iksekizumab n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ACR20	74/107 (69,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ACR50	55/107 (51,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ACR70	35/107 (32,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
LEI0**	32/68 (47,1%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
LDI-B0*	23/37 (62,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IAS175^	46/73 (63,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IAS190^	37/73 (50,7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IAS1100^	32/73 (43,8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać o określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basis; LEI - Leeds Enthesitis Index; IAS1 - Psoriasis Area and Severity Index; IAS1 - Nail Psoriasis Severity Index; b.d. - brak danych.

^ Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

^ Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

W zakresie zmiennych ciągłych ocenianych w 52. tygodniu analizy również odnotowano utrzymującą się poprawę w stosunku do wartości wyjściowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Zmienne ciągłe - 52.-156. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab/Iksekizumab			Placebo/Iksekizumab			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
52. tydzień								
DAS28 CRP	97	-2,30	1,30	45	-1,90	1,20	0,40 (-0,84; 0,04)	0,07
HAQ-DI	97	-0,53	0,56	45	-0,38	0,53	0,15 (-0,34; 0,04)	0,12
SF-36 PCS*	97	22,60	22,10	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
SF-36 MCS*	97	4,80	11,90	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
EQ-5D VAS*	97	14,90	25,60	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
WPAI-SH / absencja zm*	97	-8,30	21,30	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
WPAI-SH / prezencja zm*	97	-23,80	26,90	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
WPAI-SH / produktywność w pracy*	97	-25,40	27,80	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
WPAI-SH / upośledzenie aktywności*	97	-26,50	26,70	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
LEI	97	-1,90	1,70	45	-1,10	2,20	-0,80 (-1,53; -0,07)	0,03
LDI-B	97	-57,90	108,90	45	-47,70	62,60	-10,20 (-37,81; 17,41)	0,47
mTSS	97	0,54	2,12	45	0,27	0,84	0,27 (-0,22; 0,76)	0,23
NAFSI	97	-16,50	18,50	45	-10,50	13,50	-6,00 (-11,40; -0,60)	0,03
108. tydzień								
HAQ-DI	97	-0,40	0,50	45	-0,40	0,70	0,00 (-0,23; 0,23)	1,00
DAS28 CRP	97	-2,00	1,30	45	-1,70	1,50	0,30 (-0,81; 0,21)	0,25
LEI	97	-1,70	1,60	45	-1,00	2,40	-0,70 (-1,47; 0,07)	0,03

Punkt końcowy	Iksekizumab/Iksekizumab			Placebo/Iksekizumab			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
LDI-B	97	-53,20	108,40	45	-42,60	67,40	-15,60 (-44,08; 12,88)	0,28
156. tydzień								
HAQ-DI	107	-0,40	0,60	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
LEI	107	-1,70	1,80	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
LDI-B	107	-51,20	91,00	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

N - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); EQ-5D VAS - EuroQol skala 5-wymiarowa - wizualna skala analogowa; WPAI/SHF - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem; LDI-B - Leeds Dermatitis Index-Basic; LEI - Leeds Enthesitis Index; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; mTSS - średnia wartość sumaryczna wskaźnika - ocena radiograficzna (ang. mean Total Sharp Score); NAFSI - Nail Psoriasis Severity Index; b.d. - brak danych.

*Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

*Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia ocenianego w 52., 108. i 156. tygodniu analizy zaobserwowano korzystny profil bezpieczeństwa - większość występujących zdarzeń niepożądanych była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły ok. 4% pacjentów nieprzerwanie stosujących iksekizumab w 52. tygodniu i 14% w 156. tygodniu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy iksekizumabem i placebo. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia - 52.-156. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab/ Iksekizumab n/N (%)	Placebo/ Iksekizumab n/N (%)	OR		RD		HNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
52. tydzień							
AE	54/97 (55,7%)	28/45 (62,2%)	0,76 (0,37; 1,57)	0,46	-6,55 (-23,28; 10,72)	0,46	-
SAE	4/97 (4,1%)	1/45 (2,2%)	1,89 (0,21; 17,43)	0,57	1,90 (-3,95; 7,75)	0,52	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	1/97 (1,0%)	1/45 (2,2%)	0,46 (0,08; 7,50)	0,58	-1,19 (-5,94; 3,56)	0,62	-
Infekcje	31/97 (32,0%)	14/45 (31,1%)	1,04 (0,49; 2,23)	0,92	0,85 (-15,56; 17,25)	0,92	-
Poważne infekcje	1/97 (1,0%)	0/45 (0,0%)	1,41 (0,06; 35,40)	0,83	1,03 (-2,23; 4,89)	0,60	-
108. tydzień							
AE	79/97 (81,4%)	35/45 (77,8%)	1,25 (0,53; 2,99)	0,61	3,67 (-10,74; 18,07)	0,62	-
SAE	11/97 (11,3%)	6/45 (13,3%)	0,83 (0,29; 2,41)	0,73	-1,99 (-13,76; 9,77)	0,74	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	9/97 (9,3%)	4/45 (8,9%)	1,05 (0,30; 3,60)	0,94	0,39 (-9,73; 10,51)	0,94	-
Infekcje	53/97 (54,6%)	17/45 (37,8%)	1,93 (0,96; 4,09)	0,06	16,86 (-0,43; 34,15)	0,05	-
Poważne infekcje	3/97 (3,1%)	1/45 (2,2%)	1,40 (0,14; 13,89)	0,77	0,87 (-4,64; 6,39)	0,76	-
156. tydzień							
AE	146/191 (76,4%)	b.d.	3,22 (0,06; 164,58)	0,56	b.d.	b.d.	b.d.
SAE	23/191 (14,7%)	b.d.	0,17 (0,00; 8,96)	0,38	b.d.	b.d.	b.d.
AE prowadzące do przerwania leczenia	16/191 (8,4%)	b.d.	0,09 (0,00; 4,89)	0,24	b.d.	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Iksekizumab/ Iksekizumab n/N (%)	Placebo/ Iksekizumab n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Infekcje	92/191 (48,2%)	b.d.	0,98 (0,02; 47,84)	0,97	b.d.	b.d.	b.d.
Poważne infekcje	5/191 (2,6%)	b.d.	0,08 (0,00; 1,63)	0,08	b.d.	b.d.	b.d.

n- liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N- liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR- iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); CI- przedział ufności (ang. confidence interval); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać o określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - ja wszelkie zdarzenia niepożądane, niezależnie od stopnia nasilenia (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); b.d. - brak danych.

Wyniki z fazy przedłużonej potwierdzają wnioski płynące z analizy fazy badania z podwójnie ślepa próbą. Iksekizumab wykazywał utrzymującą się w trakcie obserwacji poprawę wskaźników aktywności i nasilenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów. Zaobserwowano także poprawę wyników zdrowotnych raportowanych przez pacjentów, obejmujących jakość życia związaną ze zdrowiem oraz produktywność w pracy. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do tego określonego w populacji ITT fazy z podwójnie ślepa próbą, a zaobserwowane zdarzenia niepożądane miały przeważnie łagodny i umiarkowany charakter.

4.4.2 Populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh

Podczas okresu badania SPIRIT-P2 prowadzonego przy użyciu metody podwójnie ślepej próby (tygodnie 0-24) pacjenci byli losowo przydzieleni 1:1:1 do podskórnego podawania iksekizumabu 80 mg co 4 tygodnie (Q4W; n = 122) lub co 2 tygodnie (Q2W; n = 123) po dawce nasycającej 160 mg w tygodniu 0 lub PLC (n = 118). Spośród nich, 310 pacjentów ukończyło etap badania z podwójnie ślepa próbą i zostało włączonych do fazy przedłużonej (tygodnie 24-156). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej iksekizumab w tygodniu 0, kontynuowali taki sam schemat dawkowania w fazie przedłużonej. Pacjenci otrzymujący placebo byli ponownie randomizowani (1:1) do iksekizumabu Q4W lub Q2W w 16. tygodniu (leczenie ratunkowe dla grupy pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie) lub 24. W nieopublikowanej dotąd analizie, dostępnej w formie abstraktów konferencyjnych Kavanaugh 2018 i Genovese 2018, skuteczność (do 52. tygodnia) i bezpieczeństwo (do tygodnia 156.), analizowano w populacji fazy przedłużonej, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy w trakcie trwania fazy przedłużonej otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Brakujące wartości uznano za brak odpowiedzi dla danych kategorycznych, natomiast w przypadku danych ciągłych zastosowano zmodyfikowaną metodę ekstrapolacji obserwacji wyjściowej.

Podobnie jak w analizie zasadniczej, również w przypadku fazy przedłużonej oceniano dane dla dwóch grup iksekizumabu - w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, oraz w dawce zwiększonej (80 mg podawane co 2 tygodnie). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące dawki zarejestrowanej.

W zakresie wszystkich binarnych punktów końcowych ocenianych w 52. tygodniu badania, odnotowano trwałą poprawę pod względem efektywności. Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Zmienne binarne - 52. tydzień.

Punkt końcowy	Iksel/zumab/ Iksel/zumab n/N (%)	Placebo/ Iksel/zumab n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
ACR20	75/111 (67,6%)	28/46 (60,9%)	1,34 (0,66; 2,73)	0,42	6,70 (-9,88; 23,27)	0,43	-
ACR50	51/111 (45,9%)	20/46 (43,5%)	1,11 (0,55; 2,21)	0,78	2,47 (-14,60; 19,53)	0,78	-
ACR70	32/111 (28,8%)	11/46 (23,9%)	1,29 (0,53; 2,85)	0,5802	4,92 (-10,02; 19,85)	0,52	-
MDA	42/111 (37,8%)	14/46 (30,4%)	1,39 (0,67; 2,90)	0,3791	7,40 (-3,67; 23,47)	0,37	-
LEI0 ^{***}	32/61 (52,5%)	13/24 (54,2%)	0,93 (0,36; 2,41)	0,8871	-1,71 (-25,25; 21,84)	0,89	-
LDI-B0 ^{**}	21/26 (80,8%)	7/7 (100,0%)	0,26 (0,01; 5,30)	0,3815	-19,23 (-41,85; 3,40)	0,09	-
IAS175 [^]	41/62 (66,1%)	19/25 (76,0%)	0,62 (0,21; 1,78)	0,3702	9,87 (-30,34; 10,60)	0,34	-
IAS50 [^]	34/62 (54,8%)	18/25 (72,0%)	0,47 (0,17; 1,29)	0,1439	-17,16 (-38,63; 4,36)	0,12	-
IAS100 [^]	41/81 (50,6%)	10/29 (34,5%)	1,95 (0,81; 4,70)	0,1381	16,13 (-4,31; 36,53)	0,12	-
HAFSI 0 ^{****}	79/111 (71,2%)	32/46 (69,6%)	1,08 (0,51; 2,29)	0,8405	1,61 (-14,14; 17,35)	0,84	-

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; MDA - minimalna aktywność choroby (ang. Minimal Disease Activity); LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basis; LEI - Leeds Enthesitis Index; IAS - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis; HAFSI - Hair Psoriasis Area and Severity Index.

[^] Dane raportowane dla pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,35$. Minimalna różnica istotna względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku HAQ-DI wynosi $\geq 0,35$.

^{**} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0 .

^{***} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0 .

[^] Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez łuszczycę $\geq 3\%$.

^{**} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA ≥ 3 .

^{****} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczycą paznokci.

W zakresie zmiennych ciągłych, w tym wyników raportowanych przez pacjentów, takich jak funkcjonowanie fizyczne i psychiczne, jakość życia, wydajność w pracy, zmęczenie i świąd (w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez łuszczycę) ocenianych w 52. tygodniu analizy również obserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Zmienne ciągłe - 52. tydzień.

Punkt końcowy	Iksel/zumab/Iksel/zumab			Placebo/Iksel/zumab			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
DAS28 CRP	111	-0,40	0,50	46	-0,40	0,40	0,00 (-0,15; 0,15)	1,00
HAQ-DI	111	-2,20	1,50	46	-2,00	1,30	-0,20 (-0,67; 0,27)	0,40
SF-36 PCS [§]	111	7,40	8,90	46	7,60	8,80	-0,20 (-3,23; 2,83)	0,90
SF-36 MCS [§]	111	4,10	11,10	46	2,70	10,40	1,40 (-2,25; 5,05)	0,45
EQ-5D VAS [§]	111	11,50	23,10	46	13,50	24,20	-2,00 (-10,21; 6,21)	0,63
WPAI-SH F abstenizm [§]	111	-1,10	30,00	46	-1,30	26,00	0,20 (-9,16; 9,56)	0,97
WPAI-SH F presentizm [§]	111	-20,20	29,30	46	-21,00	21,00	0,80 (-7,36; 8,96)	0,85
WPAI-SH F produktywność w pracy [§]	111	-18,40	30,70	46	-17,20	21,00	-1,20 (-9,53; 7,13)	0,78
WPAI-SH F upośledzenie aktywności [§]	111	-24,50	27,80	46	-22,70	27,80	-1,80 (-11,35; 7,75)	0,71
HR5 zmęczenie [§]	111	-2,00	2,50	46	-1,70	2,40	-0,30 (-1,14; 0,54)	0,48
HR5 świąd ^{§,^}	62	-3,40	3,00	25	-4,80	3,70	1,40 (-0,23; 3,08)	0,10

N - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); EQ-5D VAS - EuroQol skala 5-wymiarowa - wizualna skala analogowa; WPAI-SHP - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem; NRS - numeryczna skala oceny (ang. numeric rating scale).

^ Punkt końcowy oceny no wyłącza nie wód tych pacjentów z populacji ITT, u których w czasie przedłużonej wystąpiło zajęcie > 3% powierzchni ciała.

*Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

§ Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia ocenianego w 156. tygodniu analizy zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami - w obu odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia oscyłowały wokół wartości 70%, poważne zdarzenia niepożądane nie przekroczyły 6% w żadnej z grup, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 2%. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Bezpieczeństwo leczenia - 156. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab/ Iksekizumab n/N (%)	Placebo/ Iksekizumab n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AE	79/111 (71,2%)	32/46 (69,6%)	1,08 (0,51; 2,29)	0,84	1,61 (-14,14; 17,35)	0,84	-
SAE	6/111 (5,4%)	2/46 (4,3%)	1,26 (0,24; 6,47)	0,78	1,06 (-6,18; 8,30)	0,77	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	2/111 (1,8%)	0/46 (0,0%)	2,12 (0,10; 45,09)	0,63	1,80 (-2,21; 5,81)	0,38	-

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Podsumowując, wyniki z fazy przedłużonej, w której pacjenci pierwotnie przypisani losowo do iksekizumabu kontynuowali terapię, natomiast pacjenci wyjściowo otrzymujący placebo byli ponownie randomizowani do grup iksekizumabu, potwierdzają wnioski płynące z analizy fazy badania z podwójnie ślełą próbą. Iksekizumab wykazywał utrzymującą się w czasie poprawę wskaźników aktywności choroby i nasilenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów. Zaobserwowano także poprawę wyników zdrowotnych raportowanych przez pacjentów, obejmujących jakość życia związaną ze zdrowiem oraz produktywność w pracy. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do tego określonego w populacji ITT fazy z podwójnie ślełą próbą, a zaobserwowane zdarzenia niepożądane miały przeważnie łagodny i umiarkowany charakter.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

ADRReports

Na stronie europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Taltz. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Zestawienie zobrazowano w Tab. 50.

Tab. 50. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	26
Choroby serca	27
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	6
Choroby endokrynologiczne	2
Choroby oka	17
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	156
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	453
Choroby wątroby i dróg żółciowych	10
Choroby układu odpornościowego	53
Infekcje i choroby pasożytnicze	211
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	48
Odchylenia w parametrach badań	62
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	36
Choroby układu nerwowego	72
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	20
Choroby nerek i dróg moczowych	19
Choroby układu rozrodczego i piersi	8
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	62
Choroby skóry i tkanki podskórnej	247
Zaburzenia społeczne	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	0

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie Eudra Vigilance
Choroby naczyniowe	25
ŁĄCZNIE	1642

Vigi Access

Na stronie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania iksekizumabu. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Zestawienie zobrazowano w Tab. 51.

Tab. 51. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	46
Choroby serca	34
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	25
Choroby endokrynologiczne	4
Choroby oka	62
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	497
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2612
Choroby wątroby i dróg żółciowych	20
Choroby układu odpornościowego	166
Infekcje i choroby pasożytnicze	807
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	500
Odchylenia w parametrach badań	196
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	61
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	298
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	51
Choroby układu nerwowego	273
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	2
Kwestie związane z produktem	12
Choroby psychiatryczne	113
Choroby nerek i dróg moczowych	50
Choroby układu rozrodczego i piersi	29

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	225
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 173
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	80
Choroby naczyniowe	56
ŁĄCZNIE	7 402

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów w dwóch populacjach pacjentów: pacjentów niestosujących wcześniej bLMPCh i po nieskuteczności co najmniej jednego bLMPCh, [REDACTED]

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. [REDACTED]

Do dnia 30.10.2018, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu 9 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 5 randomizowanych badań klinicznych (w tym 2 badania dla iksekizumabu [REDACTED]). Nie zidentyfikowano natomiast prac opisujących badania efektywności praktycznej ani opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Analizę uzupełniono o zawarte w doniesieniach konferencyjnych i pełnych publikacjach, informacje dotyczące faz przedłużonych badań dla interwencji uwzględnionych w niniejszym opracowaniu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.

W ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące z fazy przedłużonej badania SPIRIT-P1 i badania SPIRIT-P2, natomiast w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa leczenia przedstawiono liczby zgłoszeń zdarzeń niepożądanych do dwóch centrów monitorowania bezpieczeństwa leczenia: europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy VigiAccess.

Ocenę jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych wykonano dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, [REDACTED] [REDACTED] Badania te określono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg klasyfikacji Cochrane.

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wyników w zakresie bezpieczeństwa leczenia odnotowano korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia iksekizumabem, wyrażony poprzez niewielkie liczby zdarzeń niepożądanych, z których większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a poważne zdarzenia niepożądane były nieliczne. Korzystny profil bezpieczeństwa utrzymał się także w fazach przedłużonych obu badań dla interwencji. Ponadto, dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w realnej praktyce lekarskiej, pochodzące ze zgłoszeń do dwóch baz monitorujących bezpieczeństwo leczenia: EudraVigilance oraz VigiAccess pokrywają się z wynikami osiągniętymi w badaniach klinicznych oraz ich przedłużonych fazach (do 152.-156. tygodnia), wskazując na akceptowalny profil bezpieczeństwa i przewagę zdarzeń niepożądanych o charakterze łagodnym i umiarkowanym.

Szczegółowe wyniki w formie tabelarycznej przedstawiono zbiorczo w Aneksie 14.

Dodatkowo, aby przedstawić pełną ocenę skuteczności oraz profil bezpieczeństwa iksekizumabu w aneksie 13 przedstawiono porównanie IXE względem placebo. Warto zwrócić uwagę, iż w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh w przypadku porównania IXE z PLC w 24. tygodniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IXE pod względem odsetka pacjentów osiagających wartość 0, czyli całkowite ustąpienie zapalenia w służącej do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych skali LEI (Leeds Enthesitis Index)., Ocena wspomnianego parametru jest jedną z miar efektywności w programie lekowym . [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Warto jednak podkreślić, że w zakresie minimalnej aktywności choroby osiągnięto istotny statystycznie wynik na korzyść IXE względem PLC. Jest to o tyle istotne, iż osiągnięcie minimalnej aktywności choroby zgodnie z wytycznymi EULAR z 2015 roku powinno być jednym z głównych celów leczenia. W wytycznych EULAR wskazano bowiem, że celem leczenia powinno być osiągnięcie remisji lub minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i właściwe dostosowywanie terapii.

W kontekście bezpieczeństwa w 24. tygodniowym okresie obserwacji w zakresie przeważającej większości ocenianych punktów końcowych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń w grupie placebo, jednak warto mieć przy tym na uwadze, że większość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych miało natężenie łagodne lub umiarkowane.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W badaniu SPIRIT-P1 szybka reakcja terapeutyczna w zakresie takich punktów końcowych, jak ACR 20 czy PASI 75 była widoczna już po tygodniu od rozpoczęcia terapii, a po 2 tygodniach terapii odpowiedź ACR 20 osiągnęło 40% pacjentów, co stanowi 69% pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu, która jest pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu SPIRIT-P1. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 w 2. tygodniu wyniósł natomiast 26%, co stanowi 37% pacjentów osiągających ten punkt końcowy w 24. tygodniu. [SPIRIT-P1] W badaniu SPIRIT-P2 wykazano poprawę w zakresie zapalenia stawów już po tygodniu leczenia (ACR 20) i w zakresie łuszczycy już w 2. tygodniu terapii (PASI 75). W 2. tygodniu odpowiedzi ACR 20 i PASI 75 osiągnęło odpowiednio 39% i 18% pacjentów, co stanowi odpowiednio 74% i 32% pacjentów osiągających ww. odpowiedzi w 24. tygodniu. [SPIRIT-P2] Wykazano ponadto, że Taltz zmniejsza (w ciągu 1 tygodnia terapii) stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego - w przypadku sekukinumabu czas ten wynosi od 1 do 2 tygodni. [ChPL Taltz [REDACTED]]

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

6.2.1 Ograniczenia analizy

[REDACTED]

- Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Wynika to zapewne z faktu, iż tak zdefiniowana populacja jest dość wąska, a lek od niedawna stosuje się w analizowanym wskazaniu.
- Nie zidentyfikowano opracowań dotyczących efektywności praktycznej analizowanej terapii, przez co wnioskowanie o skuteczności leczenia w warunkach realnej praktyki lekarskiej jest utrudnione. Podobnie jak w przypadku opracowań wtórnych, wynika to zapewne z faktu, iż tak zdefiniowana populacja jest dość wąska, lek od niedawna stosuje się w analizowanym wskazaniu, a badania kliniczne wciąż są w toku.

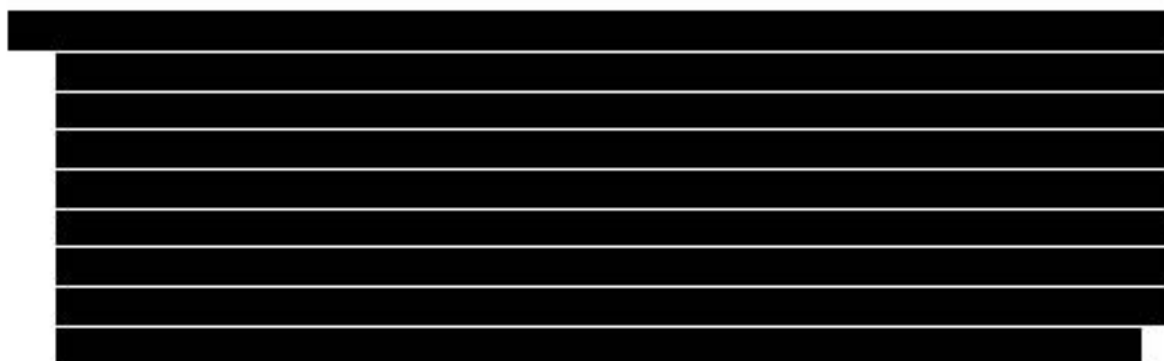
6.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Część wyników analizowano nie w pełnej populacji ITT, lecz w populacji spełniającej pewne kryteria wyjściowe, np. wskaźnik NAPI dotyczący zajęcia paznokci oceniano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono łuszczycę paznokci. Podejście takie wydaje się jak najbardziej uzasadnione klinicznie - w badaniu uwzględniono wiele punktów końcowych, odzwierciedlających efekty terapeutyczne dotyczące różnicznych aspektów i objawów towarzyszących łuszczycowemu zapaleniu stawów, również takich, które u części pacjentów nie występują. W takim przypadku ocena wyników w populacji ITT wypaczałaby stan faktyczny i sztucznie zaniżała efekt terapeutyczny.

[REDACTED]

- Ocenie poddano także dane dla iksekizumabu stosowanego w dawce 80 mg co 2 tygodnie, z tego względu, iż u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współwystępującą łuszczycą plackowatą, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zaleca się stosowanie dawki co 2 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni, a dopiero później należy dawkować lek co 4 tygodnie. Analizując dane z zakresu bezpieczeństwa dla tej grupy należy mieć jednak na uwadze, iż pomiędzy 12. a 24. tygodniem pacjenci w badaniu stosowali w dalszym ciągu dawkę 80 mg co 2 tygodnie, a nie, jak zaleca się w ChPL, 80 mg co 4 tygodnie, w związku z czym wyniki dla 24. tygodnia są obciążone pewnym ryzykiem błędu i mogą być zawyżone w stosunku do rzeczywistych wartości uzyskiwanych u pacjentów ze współwystępowaniem ŁZS

i łuszczycy plackowatej leczonych początkowo zwiększoną dawką iksekizumabu. W przypadku analizy skuteczności dla tej subpopulacji, wyodrębniono wyłącznie dane dla 12. tygodnia analizy, ze względu na brak zmiany schematu dawkowania zgodnej z ChPL po tym okresie w badaniu, co znacznie ograniczyło analizę subpopulacji, ponieważ dla sekukinumabu większość danych dostępnych było dopiero od 24. tygodnia. Co więcej, w żadnym ze zidentyfikowanych badań nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z jednocześnie występującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą jako takiej, jednak na podstawie analizy charakterystyk wyjściowych pacjentów, w których zaznaczono wysokie odsetki pacjentów z łuszczycą, jak również relatywnie duże odsetki pacjentów z zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez łuszczycę, uznano, iż do analizy można włączyć całe populacje. Z powyższych względów, analiza dotycząca subpopulacji pacjentów z jednocześnie występującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą, w której należy stosować zmodyfikowane dawkowanie, tj. iksekizumab 80 mg Q2W przez 12 tygodni, a następnie iksekizumab Q4W, jest obarczona pewną niepewnością i należy traktować ją z ostrożnością, mając na uwadze jej ograniczenia, które mogą mieć potencjalny wpływ na otrzymane wyniki.



- Wyniki dla fazy przedłużonej badania SPIRIT-P2, przedstawione w niniejszej analizie w celu poszerzenia wiedzy z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii iksekizumabem, nie są dotąd opublikowane w formie pełnego tekstu, ma to jednak uzasadnienie w fakcie, iż badanie, choć nie rekrutuje nowych pacjentów, to wciąż jest w toku, a termin jego ukończenia szacuje się na czerwiec 2019 roku (dane za clinicaltrials.gov).

6.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wynika to zapewne z faktu, iż tak zdefiniowana populacja jest dość wąska, a lek od niedawna stosuje się w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast raporty oceny technologii medycznej, opublikowane w 2.-3. kwartale 2018 roku. Zidentyfikowane raporty należały do brytyjskich agencji NICE (National Institute for Health and Care Institute, Anglia) i SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja), niemieckiej G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) oraz kanadyjskiej CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Dane z raportów w większości są spójne pomiędzy sobą, zarówno w zakresie metodyki, jak i uzyskanych wyników. Prawie wszystkie agencje uwzględniły dwa badania dla iksekizumabu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, a także przeprowadziły porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) z innymi

terapiami stosowanymi w analizowanym wskazaniu. Metaanalizy przeprowadzono w oparciu o dwie odrębne sieci: pacjentów nieleczonych uprzednio bLMPCh (sieć oparta na badaniu SPIRIT-P1) oraz pacjentów po wcześniejszym leczeniu bLMPCh zakończonym z powodu nieskuteczności lub nietolerancji (sieć oparta na badaniu SPIRIT-P2). Wyjątkiem jest raport niemieckiej agencji Gemeinsamer Bundesausschuss, która w analizie uwzględniła wyłącznie badanie SPIRIT-P1 i przedstawiła bezpośrednie wyniki porównania iksekizumabu z placebo w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh, natomiast w przypadku pozostałych populacji wskazano na brak dostatecznych danych, by móc przeprowadzić analizę porównawczą. We wszystkich zidentyfikowanych raportach stwierdzono, iż iksekizumab stanowi skuteczniejszą niż placebo opcję terapeutyczną w leczeniu ŁZS (niezależnie od analizowanej subpopulacji, tj. pacjentów nieleczonych bLMPCh lub po uprzedniej nieskuteczności/nietolerancji takiego leczenia).

Podsumowując, metodyka i wnioski płynące z innych zidentyfikowanych analiz są w dużej mierze spójne z niniejszą analizą - zarówno niniejsza, jak i inne zidentyfikowane analizy opierają się na tych samych badaniach dla iksekizumabu, tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, podobnie wydzielono dwie populacje pacjentów ze względu na wcześniejsze doświadczenie z leczeniem bLMPCh i analogicznie przeprowadzono porównanie pośrednie

Wskazano też, iż iksekizumab cechuje korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, a odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych są niskie. Zaobserwowane wyniki są zbliżone w obu analizowanych populacjach.

6.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania iksekizumabu w terapii pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów w dwóch populacjach: pacjentów nieleczonych uprzednio bLMPCh i po niepowodzeniu uprzedniego leczenia inhibitorami TNF wskazuje na relatywnie wysoką siłę dowodów. W

Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż jest to nowa, dopiero niedawno zarejestrowana terapia, a badania kliniczne wciąż są w toku. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, jednak ze względu na niedużą liczbą badań i fakt, iż zostały opublikowane w ciągu ostatniego roku, jest to zrozumiałe i nie powinno mieć wpływu na siłę dowodów. Brak badań bezpośrednich, jak również niezidentyfikowanie opracowań wtórnych i badań z zakresu efektywności praktycznej nieznacznie obniżają siłę dowodów.

Sitę dowodów podwyższa fakt, iż wszystkie badania uwzględnione w analizie są badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, przeprowadzonym w relatywnie dużych grupach

[REDAKTOWANE] Dodatkowo, oceniane we włączonym do analizy badaniu i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia łuszczycowego zapalenia stawów (według zaleceń EULAR, PTD, AAD i GRAPPA dotyczących monitorowania aktywności procesu w badaniach klinicznych, zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie opartą na kryteriach ACR, EULAR i PASI oraz ocenę stopnia aktywności choroby w oparciu o takie miary, jak DAS lub DAS28, LDI, LEI), które dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Sposób raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach jest prawidłowy i nie nastęcał żadnych problemów przy wyliczaniu własnych statystyk, a badania zostały ocenione w skali Cochrane jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, ze względu na ich poprawny projekt oraz wyczerpujący opis metodyki. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z tego względu odstąpiono od wyliczania statystyk i przeprowadzania porównań w zakresie bezpieczeństwa.

Choć nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy, to zidentyfikowano doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia - europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO - VigAccess. Dane pochodzące z obu baz zdają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 - zarówno fazy kontrolowanej podwójnie ślepa próbą (do 24. tygodnia), jak i fazy przedłużonej, gdzie bezpieczeństwo oceniano aż do 152.-156. tygodnia i wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, iż większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany.

7 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie iksekizumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów zarówno w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh, jak i w przypadku tych, u których wcześniej nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na bLMPCh lub ich stosowanie nie było tolerowane. [REDACTED]

Oceniane punkty końcowe są istotne z punktu widzenia danej jednostki chorobowej, uwzględniają specyficzne skale stosowane w ocenie aktywności choroby dla chorób autoimmunologicznych, jak np. odpowiedź ACR. Iksekizumab wykazuje przy tym korzystny profil bezpieczeństwa - bezpieczeństwo i dobrą tolerancję IXE potwierdzają dane pozyskane z baz monitorowania bezpieczeństwa terapii. Niewielka liczba badań klinicznych, jak również innych doniesień, w postaci opracowań wtórnych, czy publikacji z zakresu efektywności praktycznej wynika z faktu, iż jest to nowe wskazanie, a jedno z głównych badań jest wciąż w toku.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ixekizumab [Supplementary Concept]	112
#2	Ixekizumab [Text Word]	297
#3	Taltz [Text Word]	8
#4	LY2439821 [Text Word]	8
#5	LY-2439821 [Text Word]	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	299
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	602
#14	#6 OR #13	754
#15	Arthritis, Psoriatic [MeSH Terms]	5275
#16	Arthritis, Psoriatic [Text Word]	5288
#17	Psoriasis, Arthritic [Text Word]	0
#18	Arthritic Psoriasis [Text Word]	18
#19	Psoriatic Arthritis [Text Word]	8698
#20	Psoriasis Arthropathica [Text Word]	73
#21	Psoriatic Arthropathy [Text Word]	328
#22	Arthropathies, Psoriatic [Text Word]	7178
#23	Arthropathy, Psoriatic [Text Word]	7252
#24	Psoriatic Arthropathies [Text Word]	7
#25	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	9201
#26	#14 AND #25	182

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ixekizumab	218
#2	Taltz	3
#3	LY2439821	27
#4	LY-2439821	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	222
#6	██████████	████
#7	██████████	████
#8	██████████	████
#9	██████████	████
#10	██████████	████
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	502
#12	#5 OR #11	704
#13	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	303
#14	Arthritis, Psoriatic	1291
#15	Psoriasis, Arthritic	9
#16	Arthritic Psoriasis	9
#17	Psoriatic Arthritis	1291
#18	Psoriasis Arthropathica	2
#19	Psoriatic Arthropathy	42
#20	Arthropathies, Psoriatic	8
#21	Arthropathy, Psoriatic	42
#22	Psoriatic Arthropathies	8
#23	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1299
#24	#12 AND #23	227

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ixekizumab'/exp OR ixekizumab'	1026
#2	████████████████████	████
#3	#1 OR #2	2610
#4	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	20 670
#5	#3 AND #4	899

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ixekizumab [Supplementary Concept]	112
#2	Ixekizumab [Text Word]	297
#3	Taltz [Text Word]	8
#4	LY2439821 [Text Word]	8
#5	LY-2439821 [Text Word]	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	299
#7	Arthritis, Psoriatic [MeSH Terms]	5275
#8	Arthritis, Psoriatic [Text Word]	5288
#9	Psoriasis, Arthritic [Text Word]	0
#10	Arthritic Psoriasis [Text Word]	18
#11	Psoriatic Arthritis [Text Word]	8698
#12	Psoriasis Arthropathica [Text Word]	73
#13	Psoriatic Arthropathy [Text Word]	328
#14	Arthropathies, Psoriatic [Text Word]	7178
#15	Arthropathy, Psoriatic [Text Word]	7252
#16	Psoriatic Arthropathies [Text Word]	7
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	9201
#18	#6 AND #17	63

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ixekizumab	218
#2	Taltz	3
#3	LY2439821	27
#4	LY-2439821	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	222
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	303
#7	Arthritis, Psoriatic	1291
#8	Psoriasis, Arthritic	9
#9	Arthritic Psoriasis	9
#10	Psoriatic Arthritis	1291
#11	Psoriasis Arthropathica	2
#12	Psoriatic Arthropathy	42

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	Arthropathies , Psoriatic	8
#14	Arthropathy , Psoriatic	42
#15	Psoriatic Arthropathies	8
#16	# 6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	478 606
#17	#5 AND #16	149

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab'	1026
#2	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	20 670
#3	#1 AND #2	346

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ixekizumab [Supplementary Concept]	112
#2	ixekizumab [Text Word]	297
#3	Taltz [Text Word]	8
#4	LY2439821 [Text Word]	8
#5	LY-2439821 [Text Word]	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	299
#7	Arthritis , Psoriatic [MeSH Terms]	5275
#8	Arthritis , Psoriatic [Text Word]	5288
#9	Psoriasis , Arthritic [Text Word]	0
#10	Arthritic Psoriasis [Text Word]	18
#11	Psoriatic Arthritis [Text Word]	8698
#12	Psoriasis Arthropathica [Text Word]	73
#13	Psoriatic Arthropathy [Text Word]	328
#14	Arthropathies , Psoriatic [Text Word]	7178
#15	Arthropathy , Psoriatic [Text Word]	7252
#16	Psoriatic Arthropathies [Text Word]	7
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	9201
#18	#6 AND #17	63

Tab. 59. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ixekizumab	218
#2	Taltz	3
#3	LY2439821	27
#4	LY-2439821	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	222
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	303
#7	Arthritis, Psoriatic	1291
#8	Psoriasis, Arthritic	9
#9	Arthritic Psoriasis	9
#10	Psoriatic Arthritis	1291
#11	Psoriasis Arthropathica	2
#12	Psoriatic Arthropathy	42
#13	Arthropathies, Psoriatic	8
#14	Arthropathy, Psoriatic	42
#15	Psoriatic Arthropathies	8
#16	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	478 606
#17	#5 AND #16	149

Tab. 60. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 30.10.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab'	1026
#2	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	20 670
#3	#1 AND #2	346

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Ixekizumab vs placebo

SPiRiT-P1

publikacje

Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Ouchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Braun DK, Lee CH, Gladman DD; SPiRiT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPiRiT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):79-87.

Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, Shuler CL, Lin CY, Lee CH, Mease PJ. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPiRiT-P1. *RMD Open.* 2017 Dec 22;3(2):e000567.

abstrakty konferencyjne

Strand V, Gottlieb AB, Kvien TK, Naegeli A, Lin C-Y, Benichou O, Birt J. Efficacy of ixekizumab improving sf-36 scores in biologic dmard-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 3 study (SPiRiT-p1). *Annals of the Rheumatic Diseases* (2017) 76 Supplement 2 (1334-1335).

SPiRiT-P2

publikacje

Nash P, Behrens F, Orbai AM, Rathmann SS, Adams DH, Benichou O, Deodhar A. Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open.* 2018 Sep 7;4(2):e000692.

Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, Adams DH, Kerr L, Lee C, Shuler CL, Genovese M; SPiRiT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPiRiT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2317-2327.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Faza przedłużona badania SPIRIT-P1

publikacje

Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, Lee CH, Shuler CL, Lin CY, Gladman DD. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(10):1777-1788.

van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, Shuler CL, Carlier H, Benichou O, Mease PJ. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018 Mar;45(3):367-377.

abstrakty konferencyjne

Chandran V, Fleischmann R, Lespessailles E, Helliwell P, Benichou O, Erickson J, Shuler C. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: three year

results from a phase 3 study (SPIRIT-P1). *Acta dermato-venereologica*. Conference: 5th world psoriasis and psoriatic arthritis conference 2018. Sweden 2018; 98; Supplement 219; 23-24.

Helliwell P, Lespessailles E, Shuler C, Mallbris L, Erickson J, Fleischmann R, Gladman D. Ixekizumab provides sustained improvement in signs and symptoms in patients with active psoriatic arthritis: Two-year results from a phase 3 trial. *Journal of Rheumatology* (2018) 45:7 (998-999).

Helliwell P, Lespessailles E, Shuler CL, Mallbris L, Erickson J, Burkhardt N, Fleischmann R. Ixekizumab provides sustained improvement in signs and symptoms in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 3 trial. *Australasian Journal of Dermatology* (2018) 59 Supplement 1 (42-44).

Faza przedłużona badania SPIRIT-P2

abstrakty konferencyjne

Genovese MC, Combe B, Kremer J, Adams DH, Lee C, Kerr L, Nash P, Garcia EG. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response to TNF inhibitors: 52-week results from a phase 3 study. *Journal of clinical rheumatology*. Conference: 20th pan-american league of associations of rheumatology congress, PANLAR 2018. Argentina 2018; 24; 3 Supplement 1; S157-S158.

Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Birt J, Adams D, Benichou O, Lin C-Y, Nash P. Ixekizumab improves patient-reported outcomes through 52 weeks in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response to tumor necrosis factor-inhibitors. *Internal medicine journal*. Conference: 58th annual scientific meeting of the Australian rheumatology association with the rheumatology health professionals association, ARA 2018. Australia 2018; 48; Supplement 4; 39-40.

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano.

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opracowania wtórne

Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bilal 2018	Bilal J, Riaz IB, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. <i>J Clin Rheumatol</i> . 2018 Jan 24(1):6-13.	W kryteriach włączenia brak wcześniej jęzej nieskuteczności leczenia bLMPCh.

Cheung 2017	Cheung TT, Tsoi MF, Fei Y, Lau CS, Cheung BM. Network meta-analysis on the efficacy of novel therapeutic agents in patients with psoriatic arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2017; 76 Supplement 2 (936).	Abstrakt konferencyjny - brak danych na temat wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
Dongze 2017	Dongze W, Jiang Y, Tam LS. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting The IL-6, IL-12/23 and IL-17 pathways for active psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2017; 76 Supplement 2 (689).	Abstrakt konferencyjny - brak danych na temat wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
Gharaibeh 2017	Gharaibeh M, Xu Y, Lee J, Chitnis M, Collier D. Efficacy of biologics and new anti-inflammatory agents used in the treatment of active psoriatic arthritis: Systematic literature review and network meta-analysis of the evidence. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2017; 69; Supplement 10.	Abstrakt konferencyjny - brak danych na temat wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
Naik 2018	Naik GS, Ming WK, Magodoro IM, Akinwunmi B, Dar S, Poulsen HE, Kristensen LE, Ellervik C. Th17 Inhibitors in Active Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. <i>Dermatology</i> . 2017 233(5):366-377.	W kryteriach włączenia brak wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
O'Rielly 2018	O'Rielly DD, Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> . 2018 Oct 26. doi: 10.1080/17446666X.2018.1540931. [Epub ahead of print]	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Sharma 2018	Sharma G, Mudano AS, Singh JA. Interleukin inhibitors for psoriatic arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2018; 2018:6 Article Number: CD013043.	Abstrakt konferencyjny - brak danych na temat wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
Wu 2017	Wu D, Yue J, Tam LS. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the IL-6, IL-12/23 and IL-17 pathways for active psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2017; 69; Supplement 10.	Abstrakt konferencyjny - brak danych na temat wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.
Wu 2018	Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2018 Mar 1; 57(3): 563-571.	W kryteriach włączenia brak wcześniejszej nieskuteczności leczenia bLMPCh.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Data ostatniego przeszukiwania baz danych: 12.11.2018.

clinicaltrials.gov

Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Intervencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01695239	A Study of ixekizumab in Participants With Active Psoriasis Arthritis (SPIRIT-P1)	Ixekizumab 80 mg Q4W Ixekizumab 80 mg Q2W	Adalimumab Q2W Placebo	Tak	Gottlieb 2018 Coates 2017 van der Heijde 2017 Mason 2017	Ukończone
NCT02349295	A Study of ixekizumab (LY2439821) in Participants With Active Psoriasis Arthritis (SPIRIT-P2)	Ixekizumab 80 mg Q4W Ixekizumab 80 mg Q2W	Placebo	Tak	Nash 2017	Aktywne, nie rekrutuje

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Intervencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
ITFMC-RHAP	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriasis Arthritis	Ixekizumab 80 mg Q4W Ixekizumab 80 mg Q2W	Adalimumab Q2W Placebo	Tak	Brak (badanie SPIRIT-P1)	Ukończone
ITFMC-RHEE	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriasis Arthritis	Ixekizumab 80 mg Q4W Ixekizumab 80 mg Q2W	Placebo	Nie	Brak (badanie SPIRIT-P2)	Aktywne

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 65. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ikselizumab vs placebo		
SPIRIT-P1	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • pacjenci z rozpoznaniem łZS od ≥ 6 miesięcy wg kryteriów klasyfikacyjnych łZS wg CASPAR, • pacjenci musieli mieć: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ≥ 3 z 68 bolesnych stawów i ≥ 3 z 66 obrzękniętych stawów, ◦ ≥ 1 nadżerka w obrazie rtg stawów rąk lub stóp związaną z łZS albo stężenie białka C-reaktywnego > 6 mg/l; ◦ udokumentowaną tłuszczycę plackowatą (obecną lub w wywiadzie). 	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku choroby nowotworowej (inne niż rak skóry niebędący cze miakiem lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, leczony z powodzeniem i bez nawrotów w ciągu ostatnich 5 lat), • niedawne zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami, • pozytywne wyniki testu na WZW typu B, WZW typu C lub obecność wirusa HIV, • wyniki dot. czynności wątroby lub hematologiczne poza ustalonymi normami, • wywiad w kierunku leczenia bLMPCh tłuszczycy plackowatej lub łZS.
SPIRIT-P2	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub starsi, • spełniający kryteria klasyfikacyjne łZS wg CASPAR i mający trzy lub więcej bolesne stawy z 68 stawów i trzy lub więcej obrzęknięte stawy z 66 stawów, • pacjenci musieli być wcześniej leczeni inhibitorami TNF i mieć nie wystarczającą odpowiedź na jeden lub dwa inhibitory TNF lub nie tolerować inhibitorów TNF, • pacjenci musieli mieć aktywną tłuszczycę plackowatą lub udokumentowaną historię tłuszczycy plackowatej, • pacjenci musieli być wcześniej leczeni jednym lub większą liczbą ksLMPCh, 	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat (inne niż nieczerniakowy rak skóry skutecznie leczony i z ograniczonymi nawrotami w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania), • wywiad w kierunku trwających, przewlekłych lub nawracających infekcji w ostatnim czasie (4-24 tygodnie przed włączeniem do badania w zależności od rodzaju zakażenia i ciężkości), • obecne wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci z wywiadem, ale nie aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego byli dopuszczeni do udziału w tym badaniu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci mogli przyjmować stabilne dawki następujących leków bez modyfikacji przez 24-tygodniowy okres leczenia z podwójnie ślełą próbą lub do 16. tygodnia, jeśli pacjenci mieli nie wystarczającą odpowiedź: ksLMPCh, miejscowe kortykosteroidy o słabej sile działania (grupa 1 według klasyfikacji WHO), doustne kortykosteroidy, opiaty, niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory cyklooksygenazy-2. 	
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] 	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] 	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• [REDACTED]	

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Rasa kaukaska [n (%)]	Czas od diagnozy [lata (SD)]		Aktualnie zastosowane DMARD [n (%)]	Ważniejsze leczące THF [n (%)]	Procent, z zajęciem ośmiem (nie) przez łuszczywcę [n (%)] [^]	Wyjściowa wartość PASI [średnia (SD)] [^]
						ŁZS	Łuszczyca				
Isekizumab vs placebo											
SPIRIT-P1	Placebo (106)	50,6 (12,3)	48 (45%)	83,8 (19,6)	99 (93,4)	6,3 (6,9)	16,0 (13,8)	69 (65%)	niedozwolone	67 (63%)	6,2 (7,5)
	Isekizumab Q4W (107)	49,1 (10,1)	45 (42%)	85,5 (23,0)	102 (95,3)	6,2 (6,4)	16,5 (13,8)	68 (64%)	niedozwolone	73 (73%)	6,9 (6,6)
	Isekizumab Q2W (108)	49,8 (12,6)	48 (47%)	81,6 (17,5)	96 (90,2)	7,2 (8,0)	17,0 (14,0)	63 (61%)	niedozwolone	59 (55%)	6,0 (7,0)
SPIRIT-P2	Placebo (118)	51,5 (10,4)	56 (47%)	91,0 (22,1)	108 (92%)	9,2 (7,3)	15,3 (12,6)	52 (44%)	1 THFa: 68 (58%) 2 THFa: 41 (35%) Nietolerancja THFa: 9 (8%)	67 (57%)	5,2 (6,3)
	Isekizumab Q4W (122)	52,6 (13,6)	63 (52%)	89,9 (22,0)	111 (91%)	11,0 (9,6)	15,7 (12,3)	60 (49%)	1 THFa: 71 (58%) 2 THFa: 41 (34%) Nietolerancja THFa: 10 (8%)	68 (56%)	6,4 (7,9)
	Isekizumab Q2W (123)	51,7 (11,9)	50 (41%)	85,2 (20,7)	113 (93%)	9,9 (7,4)	16,5 (13,0)	73 (59%)	1 THFa: 65 (53%) 2 THFa: 46 (37%) Nietolerancja THFa: 12 (10%)	68 (55%)	6,2 (8,7)
[Redacted]											
[Redacted]											

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Rasa kaukaska [n (%)]	Czas od diagnozy [lata (SD)]		Aktualne zastosowanie DMARD [n (%)]	Ważniejsze leczenie THF [n (%)]	Procent, z zajęciem o najmniej 3% p.o. przez łuszczykę [n (%)] [*]	Wysokość wartości PASI [średnia (SD)] ^{**}
						ŁZS	Łuszczyka				

n - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); DMARD - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic drug); THF - czynniki martwej rowetwości (ang. tumour necrosis factor); p.o. - powierzchnia ciała; PASI - indeks zajęcia i ciężkości łuszczyki (ang. psoriasis area and severity index); Q4W - dawkowanie co 4 tygodnie; b.d. - brak danych.

^{*} Pacjenci u pacjentów z łuszczyką, zgodnie z oceną jakościową przeprowadzoną przez badacza na początku badania.

^{**} Dane z wprowadzeniem.

^{*} Czas od diagnozy choroby łuszczykowej.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.

	Ilseltzumab vs placebo						[REDACTED]								
	SPIRIT-P1			SPIRIT-P2			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
	Racibo	Ilseltzumab Q4W	Ilseltzumab Q2W	Racibo	Ilseltzumab Q4W	Ilseltzumab Q2W	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba randomizowanych pacjentów [n]	106	107	108	118	122	123	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	106	107	108	118	122	123	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	106	107	108	118	122	123	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bez placebo [n]	106	107	108	118	122	123	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	15 (14,1)	10 (9,3)	6 (5,8)	24 (20,3)	11 (9,0)	14 (11,4)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Ilość zabójstw vs. osoba														
	SPIRIT-P1			SPIRIT-P2											
	Razem	Ilość zabójstw Q4W	Ilość zabójstw Q2W	Razem	Ilość zabójstw Q4W	Ilość zabójstw Q2W									
Progresja choroby lub nawrót choroby	4 (3,8)	2 (1,9)	-	9 (7,6)	2 (1,6)	4 (3,3)									
Naruszenie protokołu	1 (0,9)	-	-	-	-	-									
Działania niepożądane	2 (1,9)	2 (1,9)	3 (2,9)	5 (4,2)	5 (4,1)	7 (5,7)									
Zgon	-	-	-	-	-	-									
Wycofanie zgody	3 (2,8)	1 (0,9)	-	7 (5,9)	2 (1,6)	2 (1,6)									
Utrata z obserwacji	1 (0,9)	1 (0,9)	-	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)									
Inne	4 (3,8)	4 (3,7)	3 (2,9)	1 (0,8)	1 (0,8)	-									

[Redacted text block]

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty binarne uwzględnione w analizie	
Odpowiedź ACR20	<p>Odpowiedź ACR20 jest definiowana jako zmniejszenie o $\geq 20\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: OB, ogólnej aktywności choroby ocenianej przez chorego i przez lekarza, natężenia bólu, sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto ww. odpowiedź.</p> <p>Jest to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu u uwzględnionym w analizie.</p>
Odpowiedź ACR50	<p>Odpowiedź ACR50 jest definiowana jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: OB, ogólnej aktywności choroby ocenianej przez chorego i przez lekarza, natężenia bólu, sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto ww. odpowiedź.</p>
Odpowiedź ACR70	<p>Odpowiedź ACR70 jest definiowana jako zmniejszenie o $\geq 70\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: OB, ogólnej aktywności choroby ocenianej przez chorego i przez lekarza, natężenia bólu, sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto ww. odpowiedź.</p>
HAQ-DI i MCID	<p>Kwestionariusz oceny stanu zdrowia - wskaźnik niepełnosprawności (HAQ-DI) jest kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta (ang. <i>Patient reported outcome</i>, PRO),</p> <p>W HAQ-DI oceniane są następujące kategorie: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie, codzienne czynności. Pacjenci określają stopień trudności w wykonywaniu tych czynności. Każde odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza, że czynności mogą być wykonywane bez żadnych trudności, a 3 oznacza niemożność wykonania danej czynności.</p> <p>Wynik przedstawiono w postaci odsetka pacjentów osiagających minimalną istotną klinicznie różnicę (ang. <i>minimal clinically important difference</i>).</p>
Minimalna aktywność choroby (MDA)	<p>Minimalna aktywność choroby jest stwierdzana wówczas, gdy spełnionych jest 5 z 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów $\leq 1/68$, liczba obrzękniętych stawów $\leq 1/66$, PASI ≤ 1 lub BSA ≤ 3, zapalenie przyczepów ścięgniętych ≤ 1, PtGA aktywności choroby (VAS 1-100) ≤ 20, PtGA bólu (VAS 1-100) ≤ 15, HAQ $\leq 0,5$.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto tak zdefiniowaną minimalną aktywność choroby.</p>

Punkt końcowy	Komentarz
LDI-B 0	<p>Leeds Dactylitis Index-Basic służy do szacowania rozmiaru i tkiwości zapalenia palców, umożliwiając różnicowanie między dactylitis z bolesnością i bez. Stosunek obwodu zajętego chorobowo palca do przeciwległego, niezmiennego palca mierzy się tak blisko podstawy, jak to możliwe, za pomocą daktylometru. Minimalna różnica stanowi 10% zmianę obwodu palca objętego dactylitis. Jeśli zajęte są palce symetryczne, stosuje się wartości nomatyczne oparte na średnich populacyjnych. Współczynnik obwodu mnoży się przez wynik bolesności. W przypadku skali LDI-B ocena bolesności jest uproszczona do wyniku dychotomicznego 0 lub 1: 0 = brak bolesności; 1 = obecność bolesności. Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto wynik 0.</p>
LEI 0	<p>Leeds Enthesitis Index to wskaźnik używany w ocenie spondyloartropatii. Dotyczy 6 miejsc: obustronnych przyczepów ścięgna Achillesa, przyśrodkowych kłykci kości udowych i bocznych nadkłykci kości ramiennej. Bolesność w każdym z tych miejsc została określona ilościowo na zasadzie dychotomicznej: 0 oznacza brak bolesności, a 1 oznacza bolesność. Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto wynik 0.</p>
PASI 75	<p>Wskaźnik PASI (Psoriasis Area and Severity Index) służy do pomiaru nasilenia zmian i ich rozległości. Nasilenie określa się na podstawie reprezentatywnych obszarów zmienionych chorobowo dla każdej z części ciała.</p> <p>Nasilenie rumienia, grubości wykwitów i nawastwienia łuski ocenia się jako brak (0), łagodne (1), umiarkowane (2), ciężkie (3) lub bardzo ciężkie (4). Ocena nasilenia 3 powyższych cech zmian łuszczycowych jest sumowana dla każdego z czterech regionów ciała w celu uzyskania sumy cząstkowej A1, A2, A3, A4.</p> <p>Każda podsuma jest mnożona przez powierzchnię ciała reprezentowaną przez ten region.</p> <p>Procentowy obszar dotknięty łuszczycą jest oceniany w czterech regionach ciała (głowa i szyja, górne kończyny, tułów, dolne kończyny). W każdym regionie obszar jest wyrażany jako zero (0), 1-9% (1), 10-29% (2), 30-49% (3), 50-69% (4), 70-89% (5) lub 90-100% (6).</p> <p>Każda z ocen powierzchni ciała zajętej chorobowo jest mnożona przez dotknięty obszar.</p> <p>Wynik PASI to suma 4 wyników.</p> <p>Wynik PASI 75 przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto 75% poprawę w stosunku do wyjściowego wyniku osiągniętego w skali PASI.</p> <p>PASI 75 jest uważany za istotny klinicznie punkt końcowy.</p>
PASI 90	<p>Wskaźnik PASI (Psoriasis Area and Severity Index) służy do pomiaru nasilenia zmian i ich rozległości. Nasilenie określa się na podstawie reprezentatywnych obszarów zmienionych chorobowo dla każdej z części ciała.</p> <p>Nasilenie rumienia, grubości wykwitów i nawastwienia łuski ocenia się jako brak (0), łagodne (1), umiarkowane (2), ciężkie (3) lub bardzo ciężkie (4). Ocena nasilenia 3 powyższych cech zmian łuszczycowych jest sumowana dla każdego z czterech regionów ciała w celu uzyskania sumy cząstkowej A1, A2, A3, A4.</p> <p>Każda podsuma jest mnożona przez powierzchnię ciała reprezentowaną przez ten region.</p>

Punkt końcowy	Komentarz
	<p>Procentowy obszar dotknięty łuszczycą jest oceniany w czterech regionach ciała (głowa i szyja, górne kończyny, tułów, dolne kończyny). W każdym regionie obszar jest wyrażany jako zero (0), 1-9% (1), 10-29% (2), 30-49% (3), 50-69% (4), 70-89% (5) lub 90-100% (6).</p> <p>Każda z ocen powierzchni ciała zajętej chorobowo jest mnożona przez dotknięty obszar.</p> <p>Wynik PASI to suma 4 wyników.</p> <p>Wynik PASI 90 przedstawiano w formie zmiennej binamej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto 90% poprawę w stosunku do wyjściowego wyniku osiągniętego w skali PASI.</p>
PASI 100	<p>Wskaźnik PASI (Psoriasis Area and Severity Index) służy do pomiaru nasilenia zmian i ich rozległości. Nasilenie określa się na podstawie reprezentatywnych obszarów zmienionych chorobowo dla każdej z części ciała.</p> <p>Nasilenie rumienia, grubości wykwitów i nawastwienia łuski ocenia się jako brak (0), łagodne (1), umiarkowane (2), ciężkie (3) lub bardzo ciężkie (4). Ocena nasilenia 3 powyższych cech zmian łuszczycowych jest sumowana dla każdego z czterech regionów ciała w celu uzyskania sumy częściowej A1, A2, A3, A4.</p> <p>Każda podsuma jest mnożona przez powierzchnię ciała reprezentowaną przez ten region.</p> <p>Procentowy obszar dotknięty łuszczycą jest oceniany w czterech regionach ciała (głowa i szyja, górne kończyny, tułów, dolne kończyny). W każdym regionie obszar jest wyrażany jako zero (0), 1-9% (1), 10-29% (2), 30-49% (3), 50-69% (4), 70-89% (5) lub 90-100% (6).</p> <p>Każda z ocen powierzchni ciała zajętej chorobowo jest mnożona przez dotknięty obszar.</p> <p>Wynik PASI to suma 4 wyników. Wynik PASI 100 przedstawiano w formie zmiennej binamej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto 100% poprawę w stosunku do wyjściowego wyniku osiągniętego w skali PASI.</p>
sPGA	<p>sPGA (static Physician Global Assessment of psoriasis) to ocena łuszczycy dokonywana przez badacza w konkretnym punkcie czasowym.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binamej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź ocenianą na podstawie opinii lekarza.</p>
NAPSI	<p>Wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (NAPSI) to numeryczne, odtwarzalne, obiektywne, proste narzędzie do oceny łuszczycy paznokci. Skala ta jest używana do oceny nasilenia łuszczycy w obrębie łożyska i macierzy paznokcia na podstawie wielkości obszaru zajęcia paznokcia.</p> <p>Wynik wynosi 0, jeśli nie stwierdzono zmian, 1, jeśli są one obecne w 1 kwadrancie paznokcia, 2 jeśli występują w 2 kwadrantach paznokcia, 3 jeśli występują w 3 kwadrantach paznokcia, a 4 jeśli występują w 4 kwadrantach paznokcia. Dla każdego z paznokci uzyskuje się wynik macierzy (0-4) i wynik łożyska (0-4), a łączny wynik paznokcia jest sumą tych 2 indywidualnych wyników (0-8). Suma całkowitych wyników wszystkich zajętych paznokci jest całkowitym wynikiem NAPSI dla danego pacjenta w danym punkcie czasowym.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binamej, jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź pod względem wyniku w ww. skali.</p>
Skuteczność – punkty ciagle uwzględnione w analizie	
Wynik w skali HAQ-DI	<p>Kwestionariusz oceny stanu zdrowia - wskaźnik niepełnosprawności (HAQ-DI) jest kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta (ang. <i>Patient reported outcome</i>, PRO),</p>

Punkt końcowy	Komentarz
	<p>WHAQ-DI oceniane są następujące kategorie : ubieranie się i pielęgnacja , wstawanie , jedzenie , chodzenie , higiena , sięganie , chwytanie , codzienne czynności . Pacjenci określają stopień trudności w wykonywaniu tych czynności . Każde odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 3 , gdzie 0 oznacza , że czynności mogą być wykonywane bez żadnych trudności , a 3 oznacza niemożność wykonania danej czynności .</p> <p>Wynik przedstawiono w postaci odsetka pacjentów osiagających minimalną istotną klinicznie różnicę (ang. <i>minimal clinically important difference</i>) .</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej , jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej</p>
wskaźnik DAS28	<p>Wskaźnik DAS28 oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego : liczbę obrzękniętych stawów ; liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów : nadgarstkowe , śródrečno-paliczkowe , międzypaliczkowe bliższe , łokciowe , barkowe i kolanowe) ; OB lub CRP ; ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wizualnej skali analogowej (VAS, 0-100) . Zakres możliwych wartości wynosi 0-9,4 .</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej , jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej .</p> <p>Wuwzględnionym w analizie badaniu wartość DAS28 była raportowana w postaci wyliczenia opartego na na CRP .</p>
SF-36 PCS	<p>Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia . Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń , które pozwalają określić 8 elementów , takich jak funkcjonowanie fizyczne , ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego , odczuwanie bólu , ogólne poczucie zdrowia , witalność , funkcjonowanie socjalne , funkcjonowanie emocjonalne oraz zdrowie psychiczne . Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów w ocenie wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia . Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia , natomiast na niższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia .</p> <p>Komponenta fizyczna (ang. <i>physical component score</i>) obejmuje skale : I , II , IV , VIII , a maksymalna liczba punktów , które można uzyskać to 103 .</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej , jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej .</p>
SF-36 MCS	<p>Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia . Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń , które pozwalają określić 8 elementów , takich jak funkcjonowanie fizyczne , ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego , odczuwanie bólu , ogólne poczucie zdrowia , witalność , funkcjonowanie socjalne , funkcjonowanie emocjonalne oraz zdrowie psychiczne . Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów w ocenie wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia . Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia , natomiast na niższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia .</p> <p>Komponenta psychiczna (ang. <i>mental component score</i>) obejmuje skale : III , V , VI , VII , a maksymalna liczba punktów , które można uzyskać to 68 .</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej , jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej .</p>

Punkt końcowy	Komentarz
LDI-B	<p>Leeds Dactylitis Index-Basic służy do szacowania rozmiaru i tkiwości zapalenia palców, umożliwiając różnicowanie między dactylitis z bolesnością i bez. Stosunek obwodu zajętego chorobowo palca do przeciwległego, niezmiennego palca mierzy się tak blisko podstawy, jak to możliwe, za pomocą daktylometru. Minimalna różnica stanowi 10% zmianę obwodu palca objętego dactylitis. Jeśli zajęte są palce symetryczne, stosuje się wartości nomatyczne oparte na średnich populacyjnych. Współczynnik obwodu mnoży się przez wynik bolesności. W przypadku skali LDI-B ocena bolesności jest uproszczona do wyniku dychotomicznego 0 lub 1: 0 = brak bolesności; 1 = obecność bolesności. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
LEI	<p>Leeds Enthesitis Index to wskaźnik używany w ocenie spondyloartropatii. Dotyczy 6 miejsc: obustronnych przyczepów ścięgna Achillesa, przyśrodkowych kłykci kości udowych i bocznych na dłykci kości ramiennej. Bolesność w każdym z tych miejsc została określona ilościowo na zasadzie dychotomicznej: 0 oznacza brak bolesności, a 1 oznacza bolesność. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
NAPSI	<p>Wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (NAPSI) to numeryczne, odtwarzalne, obiektywne, proste narzędzie do oceny łuszczycy paznokci. Skala ta jest używana do oceny nasilenia łuszczycy w obrębie łożyska i macieży paznokcia na podstawie wielkości obszaru zajęcia paznokcia.</p> <p>Wynik wynosi 0, jeśli nie stwierdzono zmian, 1, jeśli są one obecne w 1 kwadrancie paznokcia, 2 jeśli występują w 2 kwadrantach paznokcia, 3 jeśli występują w 3 kwadrantach paznokcia, a 4 jeśli występują w 4 kwadrantach paznokcia. Dla każdego z paznokci uzyskuje się wynik macieży (0-4) i wynik łożyska (0-4), a łączny wynik paznokcia jest sumą tych 2 indywidualnych wyników (0-8). Suma całkowitych wyników wszystkich zajętych paznokci jest całkowitym wynikiem NAPSI dla danego pacjenta w danym punkcie czasowym.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
EQ-5D	<p>Kwestionariusz europejski - Euro-Quality of Life Questionnaire składa się z 2 części. Część I ma charakter opisowy i obejmuje ocenę jakości życia w następujących kategoriach: 1 - zdolność poruszania się, 2 - samoopieka, 3 - zwykłe czynności, 4 - ból i dyskomfort, 5 - niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Część II - (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p> <p>Interpretacji kwestionariusza dokonuje się przy użyciu dostępnych wytycznych. Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 oznacza brak ograniczeń, natomiast 3 - niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu).</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>




Punkt końcowy	Komentarz
WPAI-SHP	<p>Kwestionariusz dotyczący produktywności i upośledzenia aktywności składa się z 6 pytań dotyczących poprzedniego tygodnia. Obejmują one takie zagadnienia jak status zatrudnienia, opuszczony czas pracy z rozróżnieniem przyczyny, wpływ choroby na produktywność oraz na inne aktywności niezwiązane z pracą.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej z podziałem na następujące kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • absenteizm; • prezenteizm; • produktywność w pracy; • upośledzenie aktywności.
DLQI	<p>Dermatologiczny indeks jakości życia obejmuje 10 pytań dotyczących następujących tematów: objawy; zażenowanie; zakupy i opieka domowa; ubrania; życie towarzyskie i rekreacja; sport, praca lub nauka; bliskie relacje; seks; leczenie. Każde pytanie dotyczy poprzedniego tygodnia i jest oceniane od 0 do 3, co oznacza, że maksymalny wynik w zakresie jakości życia wynosi 30 (maksymalny wpływ na jakość życia).</p> <p>Wynik uzyskany w skali można interpretować następująco: 0-1 = brak wpływu na życie pacjenta, 2-5 = mały wpływ, 6-10 = umiarkowany wpływ, 11-20 = bardzo duży wpływ, 21-30 = niezwykle duży wpływ.</p> <p>Za minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID) w przypadku kwestionariusza DLQI dla zapalnych chorób skóry uznaje się różnicę punktów wynoszącą 4.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
NRS świąd i zmęczenie	<p>Numeryczna skala oceny dotycząca świądu oraz zmęczenia obejmuje punktację z zakresu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak świądu /zmęczenia, natomiast 10 - najgorszy wyobraźalny świąd/największe wyobraźalne zmęczenie.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania.
Poważne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako poważne w czasie trwania badania.
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania.
Jakiegokolwiek infekcje	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje w czasie trwania badania.
Poważne infekcje	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje zaklasyfikowane jako poważne w czasie trwania badania.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 69. Metodyka badań.

Badanie	Ikseizumab vs placebo				
	SPIRIT-11	SPIRIT-12			
Metoda badania	Badanie 3 fazy, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepią próbą, kontrolowane placebo i aktywne (adefimumab).	Badanie 3 fazy, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepią próbą, kontrolowane placebo.			
Typ badania	Równoległe.	Równoległe.			
Lokalizacja ośrodków	114 ośrodków w 15 krajach w Azji, Europie Środkowej i Północnej Ameryce.	109 ośrodków w 10 krajach w Azji, Australii, Europie i Północnej Ameryce.			
Liczoność populacji (randomizowane / a analiza bez p.)	417/417/417	363/363/363			
Czas obserwacji	24 tygodnie.	24 tygodnie.			
Populacja	Pacjenci z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów nie leżeni wcześniej białym.	Pacjenci z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów i niesdekwatną odpowiedzią na inhibitory TNF.			
Porównywanie interwencji	Placebo (N=106) Ikseizumab 0,4W (N=107) Ikseizumab 0,2W (N=108) Adefimumab (N=101)	Placebo (N=118) Ikseizumab 0,4W (N=122) Ikseizumab 0,2W (N=123)			
Specyficzny protokół leczenia	Tak	Tak			
Metody statystyczne	Tak	Tak			

	Iksekizumab vs placebo				
Uzasadnienie kandydacji próby	Tak - oczekiwano, że wielkość próby N=108 na ramię leczenia za pewni- mość 99%, aby sprawdzić wyższość każdej dawki iksekizumabu w porównaniu z placebo dla ACR20 w 24. tygodniu.	Tak - oczekiwano, że wielkość próby N=120 pacjentów na grupę leczenia za pewni-kość 90% moży wykrywa- nie różnicy leczenia wzrostącej 20% dla pierwszorzędowe- go punktu końcowego, tj. odpowiedzi ACR 20 w 24. tygodniu.			
Udział sponsorów	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez firmę Eli Lilly and Company.	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez firmę Eli Lilly and Company (Indiana polis, IN, USA).			
Analiza ITT	Tak. Skuteczność i wyniki zdrowotne analizowane w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci.	Tak. Skuteczność i wyniki zdrowotne analizowane w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zostali randomizowani.			

	Iksekizumab vs placebo				
Hipoteza	<p>Superiority - badanie za projektowane, aby wykazać wyższą skuteczność iksekizumabu niż placebo. Badanie nie było za projektowane, aby wykazać równoważność lub większą skuteczność iksekizumabu w porównaniu z adalimumabem. Adalimumab stanowił wyłączenie referencyjne dla placebo.</p>	<p>Superiority - badanie za projektowane, aby wykazać 20% różnicę pomiędzy grupami w czasie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. odpowiedzi ACR 20 w 24 tygodniu.</p>			

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Błędnie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletna dane zasobowe	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Ilość kolumn vs placebo							
SPIRT-11	niskie ryzyko [^]	niskie ryzyko [^]	niskie ryzyko	niskie ryzyko ^{^^}	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
SPIRT-12	niskie ryzyko [^]	niskie ryzyko [^]	niskie ryzyko	niskie ryzyko ^{^^}	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko

[^] Randomizacja była przeprowadzona przez wygenerowaną komputerowo losową sekwencję ze stratyfikacją ze względu na kraj i doświadczenie w zakresie stosowania ISLM CH.

^{^^} Wyniki zostały ocenione ośmiolecie przez dwóch ekspertów, którzy byli zaślepieni ze względu na alokację do leczenia, punkt czasowy i dane pacjenta.

[^] Randomizacja była przeprowadzona przez wygenerowaną komputerowo losową sekwencję ze stratyfikacją ze względu na kraj i doświadczenie w zakresie stosowania inhi bitora THF (niewystarczająca odpowiedź na jednemu inhi bitor THF, niewystarczająca odpowiedź na dwa inhi bitory THF lub nie toleracja inhi bitorów THF).

^{^^} Dostęp do ni zaślepionych danych wewnętrznych był ograniczony wyłącznie do komitetu monitorującego dane i statystyków, którzy przeprowadzili analizy wewnętrzne. Nie zaślepieni statystycy byli niezależni od zespołu badawczego SPIRT-12.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;

- o brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu ;
 - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 71. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badańc	Populacja	Porównanie	Horizont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	K	n	K

Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badańc	Populacja	Porównanie	Horizont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEAA (lub 95%CI)	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), SE – błąd standardowy (ang. standard error), 95% CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa iksekizumab (Taltz) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2018

Lareb

Na stronie holenderskiej bazy Lareb zidentyfikowano informacje na temat liczby zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Taltz datowane na 7.11.2017. Do tego dnia zarejestrowano 5 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

ADRReports

Na stronie europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Taltz. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Zestawienie zobrazowano w Tab. 73.

Tab. 73. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie Eudra Vigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	26
Choroby serca	27
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	6

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby endokrynologiczne	2
Choroby oka	17
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	156
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	453
Choroby wątroby i dróg żółciowych	10
Choroby układu odpornościowego	53
Infekcje i choroby pasożytnicze	211
Urazy, zatucia i powikłania po zabiegach	48
Odchylenia w parametrach badań	62
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	36
Choroby układu nerwowego	72
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	20
Choroby nerek i dróg moczowych	19
Choroby układu rozrodczego i piersi	8
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	62
Choroby skóry i tkanki podskórnej	247
Zaburzenia społeczne	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	0
Choroby naczyniowe	25
ŁĄCZNIE	1642

FDA

Na stronie amerykańskiej agencji ds. leków i żywności pojawia się informacja, iż najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Taltz to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności i infekcje grzybicze.

Taltz może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym infekcje, reakcje alergiczne i zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Taltz należy ocenić pacjentów pod kątem zakażenia gruźlicą.

TGA

Na stronie agencji australijskiej pojawiają się następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu Taltz:

Infekcje

Taltz może zwiększać ryzyko infekcji. W badaniach klinicznych obserwowano wyższe odsetki infekcji, takich jak infekcje górnych dróg oddechowych, grzybica jamy ustnej, zapalenie spojówek i infekcja grzybicza w grupie iksekizumabu w porównaniu z grupą placebo.

Taltz należy stosować z ostrożnością w przypadku pacjentów z istotnymi klinicznie przewlekłymi lub aktywnymi infekcjami. Należy poinstruować pacjentów, aby zasięgnęli opinii specjalisty, jeśli pojawią się oznaki infekcji. Jeśli u pacjenta wystąpi poważna infekcja lub jeśli nie występuje odpowiedź na standardową terapię, pacjent powinien być uważniej monitorowany. Należy zaprzestać stosowania preparatu Taltz do czasu ustąpienia infekcji.

Należy ocenić pacjentów pod kątem występowania infekcji gruźlicą przed rozpoczęciem terapii preparatem Taltz. Nie należy podawać preparatu pacjentom z aktywną gruźlicą. W przypadku gruźlicy latentnej, należy rozpocząć leczenie gruźlicy przed wprowadzeniem terapii iksekizumabem. Należy rozważyć terapię antygruźliczą przed wprowadzeniem terapii preparatem Taltz w przypadku pacjentów z latentną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić adekwatnego przebiegu terapii. Pacjenci otrzymujący preparat Taltz powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów aktywnej gruźlicy w czasie i po zakończeniu terapii.

Nadwrażliwość

Zgłaszano poważne reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki. Jeśli wystąpi poważna reakcja nadwrażliwości, należy zaprzestać podawania preparatu Taltz i wdrożyć odpowiednią terapię.

Choroby zapalne jelit

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, włączając zaostrzenia ww. chorób, występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących preparat Taltz (choroba Crohna 0,1%, WZJG 0,2%) niż w przypadku grupy placebo (0%) podczas 12-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo.

Należy zachować ostrożność przepisując preparat Taltz pacjentom z chorobami zapalnymi jelit, włączając chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jako że odnotowywano nowe przypadki zachorowań i zaostrzenia istniejących chorób podczas stosowania preparatu Taltz. Pacjenci, którzy są leczeni preparatem Taltz i mają chorobę zapalną jelit powinni być ściśle monitorowani.

Szczepionki

Taltz nie powinien być stosowany łącznie z żywymi szczepionkami. Brak jest danych na temat odpowiedzi na żywe i nieaktywne szczepionki.

Na pozostałych stronach, tj. MHRA i URPL, nie zidentyfikowano żadnych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa iksekizumabu.

Aneks 13. Wyniki porównań bezpośrednich iksekizumab vs placebo

Populacja pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia bLMPCh

Zmienne binarne

Skuteczność leczenia w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym SPIRIT-P1 oceniano w 12. i 24. tygodniu.

Punkty końcowe takie jak odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*), natomiast pozostałe punkty końcowe oceniano tylko u części pacjentów spełniających dane kryteria w momencie włączenia do badania. Odsetek pacjentów osiągających minimalną istotną klinicznie różnicę (ang. MCID, *minimal clinically important difference*) pod względem wartości osiąganej w kwestionariuszu HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) oceniano tylko w przypadku pacjentów z wyjściową wartością w skali HAQ-DI $\geq 0,35$. Odsetek pacjentów z poprawą w skali LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic) oraz w skali LEI (Leeds Enthesitis Index) oceniano wyłącznie w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w wyżej wymienionych skalach powyżej zera. Odsetki pacjentów osiągających odpowiedź PASI75, PASI90 i PASI100 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą $\geq 3\%$. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź sPGA (static Physician Global Assessment of psoriasis) oceniano w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA ≥ 3 , natomiast ocenę NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) przeprowadzano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. Wyżej opisane podejście wydaje się zasadne i ma na celu zapobieganie sztuczemu zawyżaniu lub zaniżaniu wyników z powodu np. oceny poszczególnych objawów chorobowych również u pacjentów, u których w przebiegu choroby dany objaw nigdy nie występował (jak na przykład ocena odpowiedzi pod względem łuszczycy paznokci u pacjentów bez łuszczycy paznokci w momencie kwalifikacji do badania).

Minimalną aktywność choroby ocenianą za pomocą kwestionariusza HAQ-DI zdefiniowano w badaniu jako stan, gdy jest spełnionych 5 z 7 następujących kryteriów: liczba bolesnych stawów $\leq 1/68$, liczba obrzękniętych stawów $\leq 1/66$, PASI ≤ 1 lub BSA ≤ 3 , zapalenie przyczepów ścięgniętych ≤ 1 , PtGA aktywności choroby (VAS 1-100) ≤ 20 , PtGA bólu (VAS 1-100) ≤ 15 , HAQ $\leq 0,5$.

W przypadku skal dychotomicznych - LDI-B i LEI, gdzie 1 oznacza obecność danego objawu chorobowego, natomiast 0 - jego brak, poprawę w zakresie danej skali utożsamiono z uzyskaniem wyniku równego 0.

Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W zakresie przeważającej większości punktów końcowych ocenianych zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy

pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Jedynie w przypadku dwóch punktów końcowych ocenianych w 12. tygodniu - odsetka pacjentów osiągających odpowiedź LDI-B i LEI (tj. wyniki równe 0) oraz jednego punktu końcowego ocenianego w 24. tygodniu - odsetka pacjentów osiągających odpowiedź NAFSI (tj. wynik równy 0) nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 74 i Tab. 75.

Tab. 74. Zmienne binarne -12. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
ACR20	61/107 (57,0%)	33/106 (31,1%)	2,98 (1,67; 5,14)	<0,001	25,88 (13,01; 38,75)	<0,001	3,86 (2,58; 7,69)
ACR50	36/107 (33,6%)	5/106 (4,7%)	10,24 (3,88; 27,38)	<0,001	28,98 (19,11; 38,75)	<0,001	3,46 (2,58; 5,23)
ACR70	16/107 (15,0%)	0/106 (0,0%)	38,41 (2,27; 649,17)	0,01	14,95 (3,05; 21,86)	<0,001	6,69 (4,57; 12,48)
HAQ-DI MCID*	49/100 (49,0%)	27/92 (29,3%)	2,31 (1,27; 4,20)	0,005	19,65 (6,14; 33,16)	0,004	5,09 (3,02; 16,29)
LDI-B**	29/89 (74,4%)	15/28 (53,6%)	2,51 (0,89; 7,07)	0,08	20,79 (-2,21; 43,79)	0,08	-
LEI***	19/88 (27,9%)	16/57 (28,1%)	0,99 (0,45; 2,18)	0,99	-0,13 (-15,98; 15,68)	0,99	-
NAI75^	55/73 (75,3%)	5/67 (7,5%)	37,89 (13,19; 108,84)	<0,001	67,88 (56,16; 79,60)	<0,001	1,47 (1,26; 1,78)
NAI90^	38/73 (52,1%)	1/67 (1,5%)	71,66 (9,43; 544,23)	<0,001	50,56 (38,74; 62,38)	<0,001	1,98 (1,60; 2,58)
NAI100^	23/73 (31,5%)	1/67 (1,5%)	30,36 (3,97; 232,46)	0,001	30,01 (18,97; 41,06)	<0,001	3,33 (2,44; 5,27)
sPGA (0,1)	39/82 (75,0%)	3/41 (7,3%)	38,00 (10,02; 144,04)	<0,001	67,68 (53,47; 81,90)	<0,001	1,48 (1,22; 1,87)
sPGA (0)***	16/82 (30,8%)	1/41 (2,4%)	17,78 (2,24; 140,87)	0,01	28,83 (14,98; 41,73)	<0,001	3,58 (2,40; 6,70)
NAFSI****	14/70 (20,0%)	6/74 (8,1%)	2,88 (1,02; 7,85)	0,04	11,89 (0,65; 23,14)	0,04	8,41 (4,32; 154,98)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basis; LEI - Leeds Enthesitis Index; NAI - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis; NAFSI - Nail Psoriasis Severity Index.

* Dane raportowe dla pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,35$. Minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku HAQ-DI wynosi $\geq 0,35$.

** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

*** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

^ Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę $\geq 3\%$.

*** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA ≥ 3 .

**** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

Tab. 75. Zmienne binarne - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Ilość zab./n/H (%)	Ilość osób n/H (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
ACR20	62/107 (57,9%)	32/106 (30,2%)	3,19 (1,81; 5,61)	<0,001	27,76 (14,95; 40,56)	<0,001	3,60 (2,47; 6,69)
ACR50	43/107 (40,2%)	16/106 (15,1%)	3,78 (1,96; 7,29)	<0,001	25,09 (13,57; 36,61)	<0,001	3,99 (2,73; 7,37)
ACR70	25/107 (23,4%)	6/106 (5,7%)	5,08 (1,99; 12,98)	<0,001	17,70 (8,56; 26,85)	<0,001	5,65 (3,72; 11,68)
HAQ-DI (MCID) [*]	49/100 (49,0%)	24/92 (26,1%)	2,72 (1,48; 5,00)	0,001	22,91 (9,63; 36,20)	<0,001	4,36 (2,76; 10,39)
LDI-B0 ^{**}	31/89 (79,8%)	7/28 (25,0%)	11,63 (3,66; 36,98)	<0,001	54,49 (34,05; 74,98)	<0,001	1,84 (1,33; 2,94)
LEI0 ^{***}	29/88 (42,6%)	11/57 (19,3%)	3,11 (1,38; 7,02)	0,006	23,35 (7,76; 38,94)	0,006	4,28 (2,57; 12,89)
NASI75 [†]	52/73 (71,2%)	7/67 (10,4%)	21,22 (8,33; 53,98)	<0,001	60,79 (48,08; 73,49)	<0,001	1,65 (1,36; 2,08)
NASI90 [†]	41/73 (56,2%)	4/67 (6,0%)	20,18 (6,64; 61,32)	<0,001	50,19 (37,48; 62,91)	<0,001	1,99 (1,59; 2,67)
NASI100 [†]	31/73 (42,5%)	2/67 (3,0%)	23,99 (5,45; 105,55)	<0,001	39,48 (27,43; 51,33)	<0,001	2,33 (1,94; 3,65)
sPGA (0,1)	34/52 (65,4%)	7/41 (17,1%)	9,17 (3,40; 24,79)	<0,001	48,21 (30,99; 65,63)	<0,001	2,07 (1,52; 3,23)
sPGA (0) ^{†††}	20/52 (38,5%)	1/41 (2,4%)	25,00 (3,18; 196,44)	0,002	36,02 (21,98; 50,06)	<0,001	2,78 (2,00; 4,55)
NAPSI ^{††††}	18/70 (25,7%)	14/74 (18,9%)	1,48 (0,67; 3,27)	0,33	6,80 (-6,79; 20,38)	0,33	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI - Leeds Enthesitis Index; NASI - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis.

^{*} Dane raportowane dla pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika HAQ-DI ≥ 0,35. Minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku HAQ-DI wynosi ≥ 0,35.

^{**} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

^{***} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

[†] Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

^{††} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA ≥ 3.

^{†††} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczycą paznokci.

Zmienne ciągłe

Skuteczność leczenia w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym SPIRIT-P1 oceniano w 12. i 24. tygodniu.

Wartości zmiennych ciągłych raportowano w badaniu SPIRIT-P1 jako średnią najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean*) zmianę wartości w stosunku do wartości wyjściowych oraz parametr zmienności - wartość błędu standardowego.

Odsetek pacjentów z poprawą w skali LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic) oraz w skali LEI (Leeds Enthesitis Index) oceniano wyłącznie w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w wyżej wymienionych skalach powyżej zera. Ocenę NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) przeprowadzano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. Jest to zasadne podejście, gdyż nie zniekształca wyników poprzez ocenę poprawy pacjentów pod względem objawów, które nigdy u nich nie występowały.

W 12. tygodniu analizy uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść iksekizumabu pod względem przeważającej większości punktów końcowych - wyjątkiem jest zmiana wyniku w skali LEI, w przypadku której wyniki porównania między grupami były porównywalne. W 24. tygodniu analizy w zakresie zmiany wartości takich punktów końcowych, jak wynik DAS28 mierzony przy użyciu CRP, wynik w skali HAQ-DI, wynik w komponencie fizycznej kwestionariusza SF-36, wynik w skali LDI-B, wynik NAFSI, zmiana odsetka BSA, zmiana wartości mTSS odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do placebo. W przypadku pozostałych miar efektu, tj. wyniku w komponencie psychicznej kwestionariusza SF-36, wyniku w skali LEI oraz wyniku w skali NRS dotyczącego zmęczenia nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 76 i Tab. 77.

Tab. 76. Zmienne ciągłe - 12. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
DAS28 CRP	107	-1,63	1,14	106	-0,57	1,13	-1,06 (-1,36; -0,76)	<0,001
HAQ-DI	107	-0,37	0,52	106	-0,13	0,51	-0,24 (-0,38; -0,10)	<0,001
SF-36 PCS ^a	107	5,80	8,28	106	2,30	8,24	3,50 (1,28; 5,72)	0,002
LDI-B ^b	39	-72,80	54,96	28	-36,30	54,90	-36,50 (-63,05; -9,95)	0,009
LEI ^c	70	-0,90	1,76	57	-0,80	1,81	-0,10 (-0,73; 0,53)	0,75
% BSA	100	-10,40	12,00	102	-1,60	12,12	-8,80 (-12,13; -5,47)	<0,001
NAFSI ^{***}	70	-8,40	12,55	74	-1,10	12,04	-7,30 (-11,32; -3,28)	<0,001
NRS świąd [^]	73	-2,60	2,31	67	0,20	2,21	-2,80 (-3,55; -2,05)	<0,001
mTSS	107	0,13	0,72	106	0,36	0,72	-0,23 (-0,42; -0,04)	0,02

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basia; LEI - Leeds Enthesitis Index; NAFSI - Nail Psoriasis Severity Index; BSA - zajęcie powierzchni ciała (ang. body surface area); NRS - numeryczna skala oceny (ang. numeric rating scale); mTSS - modified Total Itch Severity Score.

^a Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

^b Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

^c Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

[^] Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Kavanaugh 2017 poświęconego efektom zdrowotnym sportowemu przez pacjentów (PROs, ang. patient reported outcomes).

^a Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

^b Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Tab. 77. Zmienne ciągłe - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
DAS28 CRP	107	-1,96	1,24	106	-0,84	1,34	-1,12 (-1,47; -0,77)	<0,001
HAQ-DI	107	-0,44	0,52	106	-0,18	0,51	-0,26 (-0,40; -0,12)	<0,001
SF-36 PCS ^a	107	7,50	9,31	106	2,90	10,30	4,60 (1,96; 7,24)	<0,001
SF-36 MCS ^a	98	4,90	9,21	99	2,70	10,05	2,20 (-0,49; 4,89)	0,11
LDI-B ^b	39	-75,40	50,88	28	-33,70	51,33	-41,70 (-66,47; -16,93)	0,002
LEI ^c	70	-1,30	1,76	57	-0,80	1,96	-0,50 (-1,16; 0,16)	0,14
% BSA	100	-12,00	13,00	102	-2,70	14,14	-9,30 (-13,04; -5,56)	<0,001

Punkt końcowy	Iksekizumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość P
HAF5 ^{***}	70	-14,00	12,55	74	2,40	14,62	-11,60 (-16,04; -7,16)	<0,001
HRS zmęczenie ^{*,§}	101	-1,60	2,41	103	-1,30	2,54	-0,30 (-0,98; 0,38)	0,39
mTSS	107	0,17	0,83	106	0,49	0,93	-0,32 (-0,56; -0,08)	0,01

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basia; LEI - Leeds Enthesitis Index; HAF5I - Nail Psoriasis Severity Index; BSA - zajęcie powierzchni ciała (ang. body surface area); HRS - numeryczna skala oceny (ang. numeric rating scale); mTSS - modified Total Sharp Score.

^{*} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

^{**} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

^{***} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

[†] Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Kavanaugh 2017 poświęconego efektom zdrowotnym i portowemu przez pacjentów (PROs, ang. patient reported outcomes).

^{*}Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

[§]Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia iksekizumabu i placebo. Ocenie poddano wyłącznie dane dla zarejestrowanej dawki iksekizumabu, tj. 80 mg podawane raz na 4 tygodnie. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia iksekizumabu i placebo. Ocenie poddano wyłącznie dane dla zarejestrowanej dawki iksekizumabu, tj. 80 mg podawane raz na 4 tygodnie. Bezpieczeństwo analizowano w horyzoncie 24-tygodniowym w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje.

W zakresie przeważającej większości ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii w 24. tygodniu, odnotowano brak istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano istotnie statycznie mniej zdarzeń w grupie placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		MNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AE	71/107 (66,4%)	90/106 (47,2%)	2,21 (1,27; 3,84)	0,005	19,19 (6,13; 32,24)	0,004	5,21 (3,10; 16,32)

Punkt końcowy	Ilość zdarzeń n/N (%)	Ilość osób n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
SAE	6/107 (5,6%)	2/106 (1,9%)	3,09 (0,61; 15,67)	0,17	3,72 (-1,35; 8,79)	0,15	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	2/107 (1,9%)	2/106 (1,9%)	0,99 (0,14; 7,16)	0,99	-0,02 (-3,66; 3,63)	0,99	-
Infekcje	30/107 (28,0%)	27/106 (25,5%)	1,14 (0,62; 2,09)	0,67	2,57 (-9,32; 14,45)	0,67	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Populacja po wcześniejszym leczeniu bLMPCh przerwanym z powodu nieskuteczności lub nietolerancji

Zmienne binarne

Skuteczność leczenia w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym SPIRIT-P2 oceniano w 24. tygodniu. Dodatkowo zidentyfikowano dwa wyniki dla 12. tygodnia.

Punkty końcowe takie jak odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 oraz odsetek pacjentów osiągających minimalną aktywność choroby (ang. MDA, *minimal disease activity*) oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intention-to-treat*), natomiast pozostałe punkty końcowe oceniano tylko u części pacjentów spełniających dane kryteria w momencie włączenia do badania. Odsetek pacjentów osiągających minimalną istotną klinicznie różnicę (ang. MCID, *minimal clinically important difference*) pod względem wartości osiąganej w kwestionariuszu HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) oceniano tylko w przypadku pacjentów z wyjściową wartością w skali HAQ-DI $\geq 0,35$. Odsetek pacjentów z poprawą w skali LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic) oraz w skali LEI (Leeds Enthesitis Index) oceniano wyłącznie w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w wyżej wymienionych skalach powyżej zera. Odsetki pacjentów osiągających PASI75, PASI90 i PASI100 oceniano w przypadku pacjentów z wyjściową powierzchnią ciała zmienioną chorobowo obejmującą $\geq 3\%$. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź sPGA (static Physician Global Assessment of psoriasis) oceniano w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA ≥ 3 , natomiast ocenę NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) przeprowadzano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. Wyżej opisane podejście wydaje się zasadne i ma na celu zapobieganie sztuczemu zawyżaniu lub zaniżaniu wyników z powodu np. oceny poszczególnych objawów chorobowych również u pacjentów, u których w przebiegu choroby dany objaw nigdy nie występował (jak na przykład ocena odpowiedzi pod względem łuszczycy paznokci u pacjentów bez łuszczycy paznokci w momencie kwalifikacji do badania).

Minimalną aktywność choroby ocenianą za pomocą kwestionariusza HAQ-DI zdefiniowano w badaniu jako stan, gdy jest spełnionych 5 z 7 następujących kryteriów: liczba bolesnych stawów $\leq 1/68$, liczba obrzękniętych stawów $\leq 1/66$, PASI ≤ 1 lub BSA ≤ 3 , zapalenie

przyczepów ścięgniętych ≤ 1 , PtGA aktywności choroby (VAS 1-100) ≤ 20 , PtGA bólu (VAS 1-100) ≤ 15 , HAQ $\leq 0,5$.

W przypadku skal dychotomicznych - LDI-B i LEI, gdzie 1 oznacza obecność danego objawu chorobowego, natomiast 0 - jego brak, poprawę w zakresie danej skali utożsamiono z uzyskaniem wyniku równego 0.

Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W zakresie przeważającej większości punktów końcowych ocenianych w 24. tygodniu badania oraz obu punktów końcowych ocenianych w 12. tygodniu, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących iksekizumab w odniesieniu do grupy placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Jedynie w przypadku jednego punktu końcowego - odsetka pacjentów osiągających odpowiedź w skali LEI (tj. wynik równy 0) nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 79 i Tab. 80.

Tab. 79. Zmienne binarne - 12. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
ACR20	61/122 (50,0%)	26/118 (22,0%)	3,54 (2,02; 6,20)	<0,001	27,97 (16,36; 39,57)	<0,001	3,53 (2,53; 6,11)
ACR50	37/122 (30,3%)	2/118 (1,7%)	25,25 (5,92; 107,65)	<0,001	23,63 (20,15; 37,12)	<0,001	3,49 (2,69; 4,96)
ACR70	14/122 (11,5%)	1/118 (0,8%)	15,17 (1,96; 117,29)	0,009	10,63 (4,74; 16,52)	0,0004	9,41 (6,05; 21,12)
IAS175 [^]	39/68 (57,4%)	7/67 (10,4%)	11,53 (4,60; 28,83)	<0,001	46,91 (33,06; 60,76)	<0,001	2,13 (1,65; 3,03)
IAS50 [^]	26/68 (38,2%)	3/67 (4,5%)	13,21 (3,76; 46,41)	0,0001	33,76 (21,19; 46,33)	<0,001	2,96 (2,16; 4,72)
IAS100 [^]	12/68 (17,6%)	3/67 (4,5%)	4,57 (1,23; 17,03)	0,02	13,17 (2,84; 23,50)	0,01	7,59 (4,26; 35,17)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; IAS1 - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis.

[^] Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyższym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę $\geq 3\%$.

Tab. 80. Zmienne binarne - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
ACR20	65/122 (53,3%)	23/118 (19,5%)	4,71 (2,64; 8,39)	<0,001	33,79 (22,41; 45,17)	<0,001	2,96 (2,21; 4,46)
ACR50	43/122 (35,2%)	6/118 (5,1%)	10,16 (4,13; 25,03)	<0,001	30,16 (20,80; 39,52)	<0,001	3,32 (2,53; 4,81)
ACR70	27/122 (22,1%)	0/118 (0,0%)	63,25 (4,11; 1133,45)	0,003	22,13 (14,68; 29,59)	<0,001	4,52 (3,38; 6,31)

Punkt końcowy	Isekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
HAQ-DI ACID*	45/104 (43,3%)	18/107 (16,8%)	3,77 (1,99; 7,14)	<0,001	26,45 (14,88; 38,32)	<0,001	3,78 (2,61; 6,86)
MDA	34/122 (27,9%)	4/118 (3,4%)	11,01 (3,77; 32,19)	<0,001	24,48 (15,88; 33,08)	<0,001	4,09 (3,02; 6,30)
LDI-B0**	21/28 (75,0%)	3/14 (21,4%)	11,00 (2,37; 51,14)	0,002	58,57 (26,75; 80,39)	<0,001	1,87 (1,24; 3,74)
LEI0***	24/68 (35,3%)	15/69 (21,7%)	1,96 (0,92; 4,19)	0,08	13,55 (-1,40; 28,51)	0,07	-
NAS175^	38/68 (55,9%)	10/67 (14,9%)	7,22 (3,16; 16,48)	<0,001	40,96 (26,39; 55,52)	<0,001	2,44 (1,80; 3,79)
NAS50^	30/68 (44,1%)	8/67 (11,9%)	5,82 (2,41; 14,04)	<0,001	32,18 (18,05; 46,30)	<0,001	3,11 (2,16; 5,54)
NAS100^	24/68 (35,3%)	3/67 (4,5%)	11,64 (3,30; 41,08)	<0,001	30,82 (18,43; 48,21)	<0,001	3,25 (2,31; 5,48)
sPGA***	22/60 (36,7%)	1/55 (1,8%)	31,26 (4,04; 242,02)	0,001	34,85 (22,15; 47,54)	<0,001	2,87 (2,10; 4,51)
NAPSI****	18/69 (20,2%)	5/73 (6,8%)	3,45 (1,21; 9,81)	0,02	13,38 (3,22; 28,54)	0,01	7,48 (4,25; 13,10)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; MDA - minimalna aktywność choroby (ang. Minimal Disease Activity); LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI - Leeds Enthesitis Index; NASI - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis; NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index.

* Dane raportowane dla pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika HAQ-DI \geq 0,35. Minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej w zakresie wyniku HAQ-DI wynosi \geq 0,35.

** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI-B $>$ 0.

*** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI $>$ 0.

^ Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę \geq 3%.

** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA \geq 3.

**** Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

Zmienne ciągłe

Skuteczność leczenia w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym SPIRIT-P2 oceniano w 12. i w 24. tygodniu.

Wartości zmiennych ciągłych raportowano w badaniu SPIRIT-P2 jako średnią najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean*) zmianę wartości w stosunku do wartości wyjściowych oraz parametr zmienności - wartość błędu standardowego.

Odsetek pacjentów z poprawą w skali LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic) oraz w skali LEI (Leeds Enthesitis Index) oceniano wyłącznie w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w wyżej wymienionych skalach powyżej zera. Ocenę NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) przeprowadzano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. Jest to zasadne podejście, gdyż nie zniekształca wyników poprzez ocenę poprawy pacjentów pod względem objawów, które nigdy u nich nie występowały.

W zakresie zmiany wartości takich punktów końcowych, jak wynik DAS28 mierzony przy użyciu CRP, wynik w skali HAQ-DI, wynik w komponencie fizycznej kwestionariusza SF-36, wynik NAPSI, EQ-5D VAS, WPAI-SHP: prezentyzm, produktywność w pracy, upośledzenie aktywności, NRS świąd oraz w skali DLQI odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących isekizumab w odniesieniu do placebo. W przypadku

pozostałych miar efektu, tj. wyniku w komponentcie psychicznej kwestionariusza SF-36, wyników w skalach LDI-B i LEI oraz wyniku w skali WPAI-SHP dotyczącego absenteizmu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 81 i Tab. 82.

Tab. 81. Zmienne ciągłe - 12. tydzień.

Punkt końcowy	Isekzumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
HRS świąd [§]	122	3,40	4,31	118	0,70	4,35	-2,70 (-3,79; -1,61)	<0,001

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HRS - numeryczna skala oceny (ang. numerical rating scale).

[^] Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Kavaraugh 2017 poświęconego efektom zdrowotnym raportowanym przez pacjentów (PROs, ang. patient reported outcomes).

[§] Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Tab. 82. Zmienne ciągłe - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Isekzumab			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
DAS28 CRP	122	-2,10	2,21	118	0,80	2,17	-1,30 (-1,85; -0,75)	<0,001
HAQ-DI	122	-0,60	1,10	118	0,20	1,09	-0,40 (-0,68; -0,12)	0,005
SF-36 PCS [§]	122	8,90	14,36	118	3,30	15,21	5,60 (1,86; 9,34)	0,004
SF-36 MCS [§]	122	3,60	13,25	118	0,90	14,12	2,70 (-0,77; 6,17)	0,13
LDI-B [^]	28	-34,70	35,45	14	-36,20	31,43	1,50 (-19,56; 22,56)	0,89
LEI ^{**}	68	-1,10	2,47	69	-1,00	3,32	-0,10 (-1,08; 0,88)	0,84
NAFSI ^{***}	89	-10,50	19,81	73	1,00	20,51	-11,50 (-17,75; -5,25)	<0,001
EQ-5D VAS [§]	122	15,30	3,20	118	1,80	3,40	13,50 (12,66; 14,34)	<0,001
WPAI-SHP a absenteizm ^{^§}	122	3,70	4,60	118	4,90	5,00	-0,80 (-2,02; 0,42)	0,20
WPAI-SHP a prezencja ^{^§}	122	-26,60	4,30	118	-7,20	4,90	-19,40 (-20,57; -18,23)	<0,001
WPAI-SHP a produktywność w pracy ^{^§}	122	-23,20	4,70	118	-4,90	5,40	-18,70 (-19,96; -17,42)	<0,001
WPAI-SHP a upośledzenie produktywności ^{^§}	122	-30,20	3,90	118	-14,80	4,10	-15,40 (-16,41; -14,39)	<0,001
HRS świąd [§]	68	3,40	0,40	67	-1,20	0,50	-2,20 (-2,35; -2,05)	<0,001
DLQI [§]	68	-7,70	0,80	67	3,10	0,90	-4,60 (-4,89; -4,31)	<0,001

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); LDI-B - Leeds Disability Index-Basia; LEI - Leeds Enthesitis Index; NAFSI - Nail Psoriasis Severity Index; EQ-5D VAS - EuroQol skala 5-wymiarowa - wizualna skala analogowa; WPAI-SHP - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem; HRS - numeryczna skala oceny (ang. numerical rating scale); DLQI - Dermatology Quality of Life Index.

[^] Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI > 0.

^{**} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI > 0.

^{***} Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczyką paznokci.

[^] Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Kavaraugh 2017 poświęconego efektom zdrowotnym raportowanym przez pacjentów (PROs, ang. patient reported outcomes).

^{^§} Punkt końcowy oceniany wyłącznie wśród tych pacjentów z populacji ITT, u których wyjściowo występowало zajęcie z 3% powierzchni ciała.

[§] Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

[§] Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia iksekizumabu i placebo. Ocenie poddano wyłącznie dane dla zarejestrowanej dawki iksekizumabu, tj. 80 mg podawane raz na 4 tygodnie. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia iksekizumabu i placebo. Ocenie poddano wyłącznie dane dla zarejestrowanej dawki iksekizumabu, tj. 80 mg podawane raz na 4 tygodnie. Bezpieczeństwo analizowano w horyzoncie 24-tygodniowym w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje.

W zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii w 24. tygodniu, odnotowano brak istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 83. Bezpieczeństwo leczenia - 24. tydzień.

Punkt końcowy	Iksekizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AE	88/122 (68,0%)	76/118 (64,4%)	1,18 (0,69; 2,01)	0,55	3,63 (-8,34; 15,59)	0,55	-
SAE	3/122 (2,5%)	4/118 (3,4%)	0,72 (0,16; 3,28)	0,67	-0,58 (-5,20; 3,34)	0,67	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	5/122 (4,1%)	6/118 (5,1%)	0,80 (0,24; 2,69)	0,71	-0,99 (-6,29; 4,31)	0,71	-
Infekcje	47/122 (38,5%)	35/118 (29,7%)	1,49 (0,87; 2,54)	0,15	8,86 (-3,07; 20,80)	0,14	-
Poważne infekcje	0/122 (0,0%)	0/118 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczebność pacjentów, u których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Populacja pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia bLMPCh

Tab. 84. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Intencjonalna n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów osiągnęło pąyah ACR20 w 12. tygodniu									
Ilselkizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR20	61/107 (57,0%)	33/106 (31,1%)	2,95 (1,67; 5,14)	<0,001	25,88 (13,01; 38,75)	<0,001	3,26 (2,58; 7,69)
0 zetek pacjentów osiągnęło pąyah ACR20 w 24. tygodniu									
Ilselkizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR20	62/107 (57,9%)	32/106 (30,2%)	3,19 (1,81; 5,61)	<0,001	27,76 (14,95; 40,56)	<0,001	3,60 (2,47; 6,69)

Porównanie	Bardziej	Punkty końcowe	Intencjonalnie n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD*		MHTB (95% CI)	
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
0 zetek pacjentów osiągnęło cel ACR50 w 12. tygodniu										
Itsekizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR50	36/107 (33,6%)	5/106 (4,7%)	10,24 (3,83; 27,38)	<0,001	28,93 (19,11; 38,75)	<0,001	3,46 (2,58; 5,23)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
0 zetek pacjentów osiągnęło cel ACR50 w 24. tygodniu										
Itsekizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR50	43/107 (40,2%)	16/106 (15,1%)	3,78 (1,96; 7,29)	<0,001	25,09 (13,57; 36,61)	<0,001	3,99 (2,73; 7,37)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
0 zetek pacjentów osiągnęło cel ACR70 w 12. tygodniu										
Itsekizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR70	16/107 (15,0%)	0/106 (0,0%)	38,41 (2,27; 649,17)	0,01	14,95 (8,05; 21,86)	<0,001	6,69 (4,57; 12,43)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
0 zetek pacjentów osiągnęło cel ACR70 w 24. tygodniu										
Itsekizumab vs placebo	SPIRIT-F1	ACR70	25/107 (23,4%)	6/106 (5,7%)	5,08 (1,99; 12,96)	<0,001	17,70 (8,56; 26,85)	<0,001	5,65 (3,72; 11,68)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Intervencja		Placebo		OR		RD*		NNTB (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p			
0 dziatek pacjentów osiągnęłyach FAS175 w 24. tygodniu											
Ilekizumab vs placebo	SPIRIT-P1	FAS175 [^]	52/73 (71,2%)	7/67 (10,4%)	21,22 (8,35; 33,93)	<0,001	60,79 (48,08; 73,49)	<0,001	1,65 (1,36; 2,08)		
0 dziatek pacjentów osiągnęłyach FAS190 w 24. tygodniu											
Ilekizumab vs placebo	SPIRIT-P1	FAS190 [^]	41/73 (56,2%)	4/67 (6,0%)	20,18 (6,64; 33,72)	<0,001	50,19 (37,48; 62,91)	<0,001	1,99 (1,59; 2,67)		

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index - Psoriasis Area and Severity Index.

[^] Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyższym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę z 3%.

*W przypadku metaanaliz, wyniki RD przedstawiono z dokładnością do liczb całkowitych, a nie do 2 miejsc po przecinku, jak w przypadku wartości uzyskanych z pojedynczych badań, ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Tab. 85. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Intervencja			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMMD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień										
Ilekizumab vs placebo	SPIRIT-P1	DAS28-CRP [^]	107	-1,96	1,24	106	0,84	1,34	-1,12 (-1,47; -0,77)	<0,001

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Placebo			Różnica efektu	
			n	Średnia	SD	n	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień										
Itsekizumab vs placebo	SFIRIT-F1	HAQ-DI ^a	107	-0,44	0,82	106	-0,18	0,51	-0,26 (-0,40; -0,12)	<0,001
Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień										
Itsekizumab vs placebo	SFIRIT-F1	SF-36 PCS ^b	107	7,50	9,31	106	2,90	10,30	4,60 (1,96; 7,24)	<0,001

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire - Disability Index.

^aWzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

^bSpadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Tab. 86. Najważniejsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Itsekizumab 4W vs placebo	SFIRIT-F1	AE	71/107 (66,4%)	50/106 (47,2%)
Itsekizumab 2W vs placebo	SFIRIT-F1	AE	67/102 (65,7%)	50/106 (47,2%)
Poważne zdarzenia niepożądane				
Itsekizumab 4W vs placebo	SFIRIT-F1	SAE	6/107 (5,6%)	2/106 (1,9%)
Itsekizumab 2W vs placebo	SFIRIT-F1	SAE	3/102 (2,9%)	2/106 (1,9%)

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-F1	AE prowadzące do przerwania leczenia	2/107 (1,9%)	2/106 (1,9%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-F1	AE prowadzące do przerwania leczenia	4/102 (3,9%)	2/106 (1,9%)
Infekcje ogółem				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-F1	Infekcje ogółem	30/107 (28,0%)	27/106 (25,5%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-F1	Infekcje ogółem	24/102 (23,5%)	27/106 (25,5%)
Poważne infekcje				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-F1	Poważne infekcje	1/107 (0,9%)	0/106 (0,0%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-F1	Poważne infekcje	2/102 (2,0%)	0/106 (0,0%)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Populacja uprzednio leczona bLMPCh nieskutecznie lub nie tolerująca tej terapii

Tab. 87. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów osiągnęły ACR20 w 12. tygodniu									
Itsekizumab vs placebo	SPIRIT-F2	ACR20	61/122 (50,0%)	26/118 (22,0%)	3,54 (2,02; 6,20)	<0,001	27,97 (16,36; 39,57)	<0,001	3,53 (2,53; 6,11)

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów osiągnęło poprawę ACR20 w 24. tygodniu									
Interwencja b vs placebo	SFIRIT-F2	ACR20	65/122 (53,3%)	23/118 (19,5%)	4,71 (2,64; 8,39)	<0,001	33,79 (22,41; 45,17)	<0,001	2,96 (2,21; 4,46)
0 zetek pacjentów osiągnęło poprawę ACR50 w 12. tygodniu									
Interwencja b vs placebo	SFIRIT-F2	ACR50	37/122 (30,3%)*	2/118 (1,7%)*	25,25 (5,92; 107,65)	<0,001	28,63 (20,15; 37,12)	<0,001	3,49 (2,69; 4,96)
0 zetek pacjentów osiągnęło poprawę ACR50 w 24. tygodniu									
Interwencja b vs placebo	SFIRIT-F2	ACR50	43/122 (35,2%)	6/118 (5,1%)	10,16 (4,13; 25,08)	<0,001	30,16 (20,80; 39,52)	<0,001	3,32 (2,53; 4,81)

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów osiągnął ACR70 w 12. tygodniu									
Ilselizumab vs placebo	SFIRIT-P2	ACR70	14/122 (11,36) [†]	1/118 (0,85) [†]	15,17 (1,96; 117,29)	0,009	10,63 (4,74; 16,52)	<0,001	9,41 (6,05; 21,12)
0 zetek pacjentów osiągnął ACR70 w 24. tygodniu									
Ilselizumab vs placebo	SFIRIT-P2	ACR70	27/122 (22,1%)	0/118 (0,0%)	68,25 (4,11; 1133,45)	0,003	22,13 (14,68; 29,59)	<0,001	4,52 (3,38; 6,81)
0 zetek pacjentów osiągnął PAS175 w 24. tygodniu									
Ilselizumab vs placebo	SFIRIT-P2	PAS175 [†]	38/68 (55,9%)	10/67 (14,9%)	7,22 (3,16; 16,48)	<0,001	40,9% (26,39; 55,52)	<0,001	2,44 (1,80; 3,79)
0 zetek pacjentów osiągnął PAS190 w 24. tygodniu									
Ilselizumab vs placebo	SFIRIT-P2	PAS190 [†]	30/68 (44,1%)	8/67 (11,9%)	5,82 (2,41; 14,04)	<0,001	32,18 (18,05; 46,30)	<0,001	3,11 (2,16; 5,54)

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Płacebo n/N (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; PASI - Psoriasis Area and Severity Index.

* Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę ≥ 3%.

W przypadku metaanaliz, wyniki RD przedstawiono z dokładnością do liczb całkowitych, a nie do 2 miejsc po przecinku, jak w przypadku wartości uzyskanych z pojedynczych badań, ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Tab. 88. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Płacebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość P
Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień										
Ilsesizumab vs placebo	SPIRIT-P2	DAS28 CRP ^a	122	-2,10	2,21	118	0,80	2,17	-1,90 (-1,85; -0,75)	<0,001
Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień										
Ilsesizumab vs placebo	SPIRIT-P2	HAQ-DI ^b	122	-0,60	1,10	118	0,20	1,09	-0,40 (-0,68; -0,12)	0,006
Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień										
Ilsesizumab vs placebo	SPIRIT-P2	SF-36 PCS ^c	122	8,90	14,36	118	3,30	15,21	5,60 (1,86; 9,34)	0,004

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire - Disability Index.

^aWzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

^bSpadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

Tab. 89. Najważniejsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Porównanie n/H (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-P2	AE	88/122 (68,0%)	76/118 (64,4%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-P2	AE	90/123 (73,2%)	76/118 (64,4%)
Poważne zdarzenia niepożądane				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-P2	SAE	3/122 (2,5%)	4/118 (3,4%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-P2	SAE	8/123 (6,5%)	4/118 (3,4%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-P2	AE prowadzące do przerwania leczenia	5/122 (4,1%)	6/118 (5,1%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-P2	AE prowadzące do przerwania leczenia	8/123 (6,5%)	6/118 (5,1%)
Infekcje ogółem				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-P2	Infekcje ogółem	47/122 (38,5%)	35/118 (29,7%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-P2	Infekcje ogółem	47/123 (38,2%)	35/118 (29,7%)
Poważne infekcje				
Itsekizumab Q4W vs placebo	SPIRIT-P2	Poważne infekcje	0/122 (0,0%)	0/118 (0,0%)
Itsekizumab Q2W vs placebo	SPIRIT-P2	Poważne infekcje	3/123 (2,4%)	0/118 (0,0%)

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNT - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Populacja pacjentów ze współwystępowaniem tłuszczycowego zapalenia stawów i tłuszczycy płaczkowatej

Tab. 90. Wyniki z zakresu skuteczności.

Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Intencyjna n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD*		HNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów osiągnęły ACR20 w 12. tygodniu									
Ilość zębów vs placebo	SPIRIT-11	ACR20	62/103 (60,2%)	33/106 (31,1%)	3,35 (1,89; 5,91)	<0,001	29,06 (16,14; 41,99)	<0,001	3,44 (2,38; 6,20)
	SPIRIT-12	ACR20	58/123 (47,2%) [†]	26/118 (22,0%) [†]	3,16 (1,80; 5,53)	<0,001	25,12 (13,56; 36,69)	<0,001	3,98 (2,73; 7,38)
	Meta-analiza	ACR20	-	-	3,25 (2,18; 4,84)	<0,001	27,00 (18,00; 36,00)	<0,001	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
0 zetek pacjentów osiągnęły ACR50 w 12. tygodniu									
Ilość zębów vs placebo	SPIRIT-11	ACR50	41/103 (39,8%)	5/106 (4,7%)	13,36 (5,01; 35,62)	<0,001	35,09 (24,81; 45,37)	<0,001	2,85 (2,20; 4,08)
	SPIRIT-12	ACR50	45/123 (36,6%) [†]	2/118 (1,7%) [†]	33,46 (7,89; 141,96)	<0,001	34,89 (26,07; 43,72)	<0,001	2,87 (2,29; 3,84)
	Meta-analiza	ACR50	-	-	19,47 (8,70; 43,56)	<0,001	35,00 (28,00; 42,00)	<0,001	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


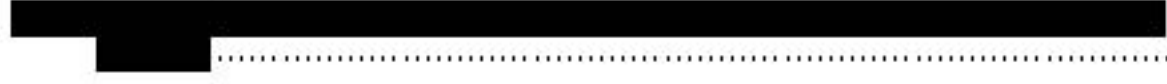
Porównanie	Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD*		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 pacjentów osiągnęło ACR70 w 12. tygodniu									
Ilość pacjentów vs placebo	SPIRIT-F1	ACR70	17/103 (16,5%)	0/106 (0,0%)	43,09 (2,55; 726,91)	0,009	16,50 (9,20; 23,81)	<0,001	6,06 (4,20; 10,87)
	SPIRIT-F2	ACR70	12/123 (9,8%) [†]	1/118 (0,8%) [†]	12,65 (1,62; 96,89)	0,01	8,91 (3,41; 14,41)	0,001	11,23 (6,94; 29,32)
	Metaanaliza	ACR70	-	-	22,02 (4,27; 113,59)	<0,001	12,00 (5,00; 20,00)	0,001	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); ACR - American College of Rheumatology; FASI - Folic Acid and Severity Index.

[†] Wynik odarty z wykresu.

*W przypadku metaanaliz, wyniki RD przedstawiono z dokładnością do liczb całkowitych, a nie do 2 miejsca po przecinku, jak w przypadku wartości uzyskanych z pojedynczych badań, ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	18
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	20
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	22
Rys. 4. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - OR.	33
Rys. 5. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - RD.	33
Rys. 6. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - OR.	34
Rys. 7. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - RD.	34
Rys. 8. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - OR.	35
Rys. 9. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - RD.	35
Rys. 10. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - OR.	36
Rys. 11. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - RD.	36
Rys. 12. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - OR.	38
Rys. 13. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - RD.	38
Rys. 14. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień - WMD.	40
Rys. 15. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - OR.	48
Rys. 16. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - RD.	48
Rys. 17. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - OR.	49
Rys. 18. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień - RD.	49
Rys. 19. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - OR.	51
Rys. 20. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień - RD.	51
Rys. 21. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - OR.	52
Rys. 22. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień - RD.	52
Rys. 23. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień - WMD.	55
Rys. 24. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - OR - iksekizumab vs placebo.	63
Rys. 25. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień - RD - iksekizumab vs placebo.	64
	64
	64
Rys. 28. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - OR - iksekizumab vs placebo.	65

Rys. 29. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień - RD - iksekizumab vs placebo, 66



Rys. 32. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 12. tydzień - OR - iksekizumab vs placebo, 67

Rys. 33. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 12. tydzień - RD - iksekizumab vs placebo, 67

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOOS.....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	14
Tab. 5. Raporty dla iksekizumabu opublikowane na stronach agencji.....	24
Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.....	26
Tab. 7. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień.....	32
Tab. 8. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień.....	33
Tab. 9. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień.....	35
Tab. 10. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień.....	35
Tab. 11. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 12. tydzień.....	37
Tab. 12. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień.....	37
Tab. 13. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 - 24. tydzień.....	38
Tab. 14. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 - 24. tydzień.....	39
Tab. 15. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień.....	40
Tab. 16. Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień.....	41
Tab. 17. Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień.....	41
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane ogółem - 24. tydzień.....	42
Tab. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - 24. tydzień.....	43
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 24. tydzień.....	43
Tab. 21. Infekcje ogółem - 24. tydzień.....	44
Tab. 22. Poważne infekcje ogółem - 24. tydzień.....	44
Tab. 23. Poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia - 24. tydzień.....	45
Tab. 24. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 12. tydzień.....	47
Tab. 25. Odsetek pacjentów osiągających ACR20 - 24. tydzień.....	48
Tab. 26. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 12. tydzień.....	50
Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających ACR50 - 24. tydzień.....	50
Tab. 28. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 12. tydzień.....	51
Tab. 29. Odsetek pacjentów osiągających ACR70 - 24. tydzień.....	52
Tab. 30. Odsetek pacjentów osiągających PASI75 - 24. tydzień.....	53
Tab. 31. Odsetek pacjentów osiągających PASI90 - 24. tydzień.....	54
Tab. 32. Zmiana wartości DAS28-CRP - 24. tydzień.....	54

Tab. 33. Zmiana wartości HAQ-DI - 24. tydzień.	55
Tab. 34. Zmiana wartości SF-36 PCS - 24. tydzień.	56
Tab. 35. Zdarzenia niepożądane ogółem - 24. tydzień.	57
Tab. 36. Poważne zdarzenia niepożądane - 24. tydzień.....	58
Tab. 37. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 24. tydzień.	58
Tab. 38. Infekcje ogółem - 24. tydzień.	59
Tab. 39. Poważne infekcje - 24. tydzień.	59
Tab. 40. Poszczególne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia - 24. tydzień.....	60
Tab. 41. Odsetek pacjentów osiagających ACR20 - 12. tydzień.....	63
Tab. 42. Odsetek pacjentów osiagających ACR50 - 12. tydzień.....	65
Tab. 43. Odsetek pacjentów osiagających ACR70 - 12. tydzień.....	67
Tab. 44. Zmienne binarne - 52.-156. tydzień.....	69
Tab. 45. Zmienne ciągłe - 52.-156. tydzień.	70
Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia - 52.-156. tydzień.	71
Tab. 47. Zmienne binarne - 52. tydzień.	73
Tab. 48. Zmienne ciągłe - 52. tydzień.	73
Tab. 49. Bezpieczeństwo leczenia - 156. tydzień.	74
Tab. 50. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [adrreports.eu].	75
Tab. 51. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [vigiaccess.org].	76
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.	86
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.	87
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 30.10.2018.	87
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.	88
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.	88
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 30.10.2018.	89
Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 30.10.2018.	89
Tab. 59. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 30.10.2018.	90
Tab. 60. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 30.10.2018.	90
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	94

Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	94
Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	96
Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	96
Tab. 65. Kryteria włączenia i wykluczenia.	97
Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne.	101
Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.	103
Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	105
Tab. 69. Metodyka badań.	111
Tab. 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	114
Tab. 71. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	116
Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	116
Tab. 73. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 07.11.2018) [adrreports.eu].	117
Tab. 74. Zmienne binarne - 12. tydzień.	121
Tab. 75. Zmienne binarne - 24. tydzień.	122
Tab. 76. Zmienne ciągłe - 12. tydzień.	123
Tab. 77. Zmienne ciągłe - 24. tydzień.	123
Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia - 24. tydzień.	124
Tab. 79. Zmienne binarne - 12. tydzień.	126
Tab. 80. Zmienne binarne - 24. tydzień.	126
Tab. 81. Zmienne ciągłe - 12. tydzień.	128
Tab. 82. Zmienne ciągłe - 24. tydzień.	128
Tab. 83. Bezpieczeństwo leczenia - 24. tydzień.	129
Tab. 84. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.	130
Tab. 85. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.	132
Tab. 86. Najważniejsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa.	133
Tab. 87. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.	134
Tab. 88. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.	137
Tab. 89. Najważniejsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa.	138
Tab. 90. Wyniki z zakresu skuteczności.	139

Bibliografia

- AAD 2008** Gottlieb A i wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. <https://www.aad.org/File%20Library/Main%20navigation/Practice%20tools/Quality%20care%20and%20guidelines/Guidelines-psoriasis-sec-2.pdf> [Dostęp: 24.11.2018].
- AOTM-T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Taltz** Iksekizumab (Taltz®) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2018.
- CADTH 2018** Rekomendacja CADTH: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0558_Taltz_PsA_Aug_23_18.pdf [Dostęp: 14.12.2018].
- ChPL Taltz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz (Iksekizumab): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_information/human/003943/WC500205804.pdf [Dostęp: 17.12.2018].
- EULAR 2012** Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012; 71: 4-12.
- EULAR 2015** Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Bette ridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccaione M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wöllenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510.
- GRAPPA 2009** Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Mam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Lauia Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NICE 2018** Rekomendacja NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta537> [Dostęp: 14.12.2018].
- PTD 2010** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Płacek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków bLMPCh w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1-13.

- PTD 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 455-472.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SMC 2018** Rekomendacja SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bekizumab-talz-fullsubmission-smc2097/> [Dostęp: 14.12.2018].
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).